

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Dezember 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/113496 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 205/08**

GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005498

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LINDENSCHMIDT, Andreas** [DE/DE]; Brahmstr. 4, 65812 Bad Soden (DE). **WILL, David, William** [GB/DE]; Kirchstrasse 21, 65830 Kriftel (DE). **JAEHNE, Gerhard** [DE/DE]; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). **WOLLMANN, Theodor, Andreas** [DE/DE]; Im Heideck 11, 65796 Hattersheim (DE). **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). **JUNKER, Bernd** [DE/DE]; Joseph-Haydn-Strasse 32, 65812 Bad Soden (DE). **RIGAL, David** [FR/DE]; Paul-Duden-Strasse 29, 65830 Kriftel (DE). **BILLEN, Guenter** [DE/DE]; Goethestrasse 6, 65527 Niedernhausen

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Mai 2005 (20.05.2005)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(25) Einreichungssprache: Deutsch

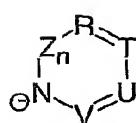
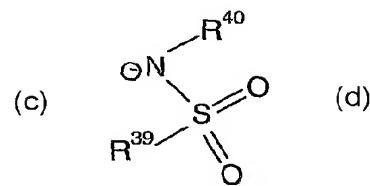
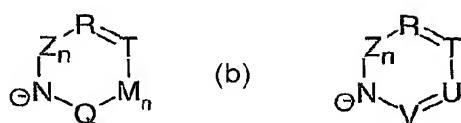
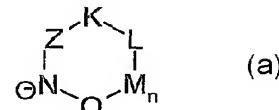
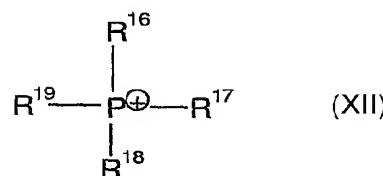
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 025 071.5 21. Mai 2004 (21.05.2004) DE  
10 2005 010 770.2 9. März 2005 (09.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND**

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1,4-DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4-DIPHENYL AZETIDINON-DERIVATEN



**(57) Abstract:** The invention relates to a method for producing 1,4-diphenyl azetidinone derivatives from suitably protected  $\beta$ -substituted amino amides, in the presence of silylation agents. Said method uses cyclization catalysts that comprise phosphonium ions as the cation of formula (XII), and ions of the following general formulas (a), (b), (c) or (d) as the anion. In said formulas, the symbols, substituents and indices are defined as follows: Z = C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> or C=NR<sup>20</sup>; K = O, S, NR<sup>21</sup> or CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; L = NR<sup>24</sup> or CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>; n = 0 or 1; M = O, C=O, NR<sup>27</sup> or CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; Q = O, S, NR<sup>30</sup>, CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> or C=NR<sup>34</sup>; R = CR<sup>35</sup> or N; T = CR<sup>36</sup> or N; U = CR<sup>37</sup> or N; V = CR<sup>38</sup> or N; the groups R<sup>16</sup> to R<sup>19</sup> can represent, for example, aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>) alkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkene, and the groups R<sup>20</sup> to R<sup>32</sup> and R<sup>34</sup> to R<sup>38</sup> can represent in addition H or heteroaryl; R<sup>39</sup> and R<sup>40</sup> represent, for example (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl. The anion can also be R<sup>41</sup>O<sup>-</sup>, R<sup>42</sup>COO<sup>-</sup> or Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> or I<sup>-</sup> (combined with Ag<sub>2</sub>O).

**(57) Zusammenfassung:** In dem Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten aus in geeigneter Weise geschützten  $\beta$ -substituierten Aminoamiden in Gegenwart von Silylierungsmitteln werden Zylkisierungskatalysatoren eingesetzt, die als Kation (XII), Phosphoniumionen und als Anion solche der nachfolgenden allgemeinen Formeln (a) oder (b) oder (c) oder (d) aufweisen, wobei die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben: Z = C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> oder C=NR<sup>20</sup>; K = O, S, NR<sup>21</sup> oder CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; L = NR<sup>24</sup> oder CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>; n = 0 oder 1; M = O, C=O, NR<sup>27</sup> oder CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; Q = O, S, NR<sup>30</sup>, CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> oder C=NR<sup>34</sup>; R = CR<sup>35</sup> oder N; T = CR<sup>36</sup> oder N; U = CR<sup>37</sup> oder N; V = CR<sup>38</sup> oder N; und die angeführten Reste R<sup>16</sup> bis R<sup>19</sup> zum Beispiel Aryl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alken, und die Reste R<sup>20</sup> bis R<sup>32</sup> und R<sup>34</sup> bis R<sup>38</sup> zusätzlich auch H oder Heteroaryl bedeuten können; R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> sind zum Beispiel (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl. Das Anion kann auch R<sup>41</sup>O<sup>-</sup>, R<sup>42</sup>COO<sup>-</sup> oder Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> oder I<sup>-</sup> (kombiniert mit Ag<sub>2</sub>O) sein.

**WO 2005/113496 A1**



(DE). **JENDRALLA, Heiner** [DE/DE]; Ciolfstrasse 11, 65931 Frankfurt (DE).

(74) **Anwalt: ISENBRUCK, Günter**; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

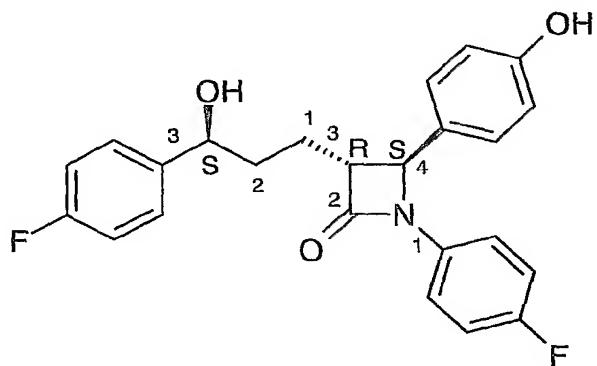
— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten

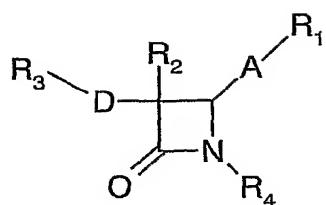
Die Erfindung betrifft die Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten durch Zyklisierung von  $\beta$ -substituierten Aminoamiden in Gegenwart von Silylierungsmitteln und Zyklisierungskatalysatoren.

Ezetimibe als bekannter Vertreter dieser Verbindungen blockiert die Resorption von Cholesterin aus dem Darm, so dass bei Patienten sowohl niedrigere LDL-Werte als auch weniger Triglyceride beobachtet werden. Dabei handelt es sich um das 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon der nachfolgenden Formel (siehe Anspruch 8 in EP 0 720 599 B1).



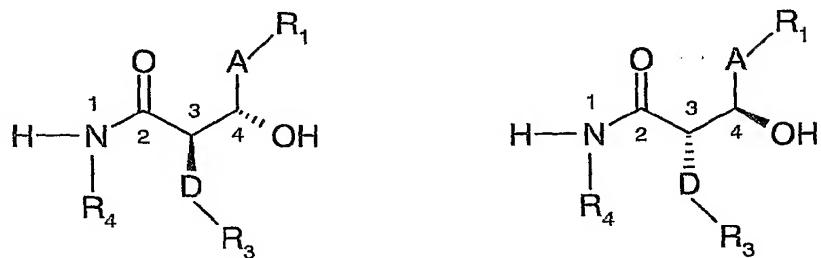
Zu dieser Verbindung selbst, einigen chemischen Abwandlungen, ihrer Herstellung nach verschiedenen Verfahrensvarianten und ihrem therapeutischen Einsatz zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie sind u. a. die folgenden Druckschriften erschienen, wobei beispielsweise versucht worden ist, chemische Abwandlungen vergleichbarer therapeutischer Wirkung, aber mit geringerer intestinaler Resorption aufzufinden.

In der EP 0 524 595 A1 werden chemische Abwandlungen zu Ezetimibe der allgemeinen Formel



beschrieben, die u.a. in 3-Stellung des Azetidinon-Rings noch einen zweiten Substituenten ( $R_2$ ), zwischen dem Phenylring in 4-Stellung des Azetidinon-Rings und dem Ring noch verbindende Molekülteile (A) und statt der Fluorgruppen an den Phenylringen ( $R_3$ ,  $R_4$ ) keine oder andere Substituenten tragen können. Die Synthese der Verbindungen verläuft (z. B. bei  $R_2 = H$ )

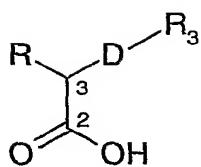
durch Zyklisierung von Hydroxyamiden der allgemeinen Formeln



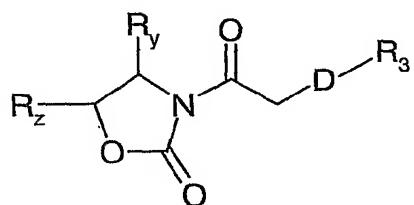
mit z.B. Trialkylphosphin/Dialkylazodicarboxylat, Dialkylchlorophosphat/Phasentransferkatalysator, Di- oder Trichlorbenzoylchlorid/ Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat, oder Dichlorbenzoylchlorid/NaH.

Diese Synthesewege sind jedoch für ein großtechnisches Verfahren nicht geeignet, da z.B. Dialkylazodicarboxylate explosiv und Dialkylchlorophosphate extrem giftig sind. Bei den Synthesen mittels Di- oder Trichlorbenzoylchloriden muß entweder Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in stoichiometrischen Mengen oder das in großen Mengen schlecht handhabbare NaH eingesetzt werden, was beides für ein großtechnisches Verfahren ungeeignet ist.

Eine weitere in EP 0 524 595 A1 beschriebene Synthese verläuft über die Umsetzung von Carbonsäuren der nachstehenden allgemeinen Formel

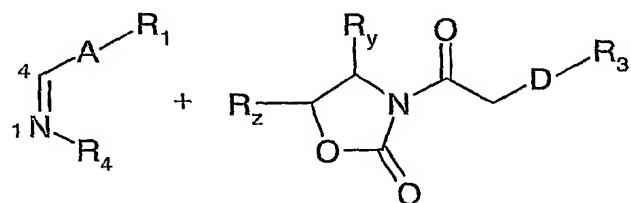


oder durch eine vergleichbare Umsetzung, aber mit einem Carbonsäurederivat, z.B. einem Säurechlorid oder gemischemtem -anhydrid, mit chiralen Oxazolidinonen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel

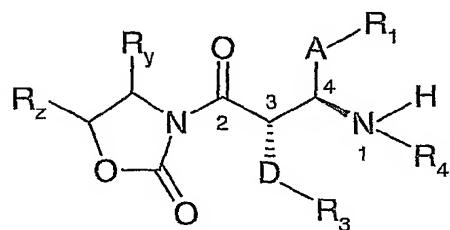


wobei  $R_y$ ,  $R_z$  z.B. unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl sind.

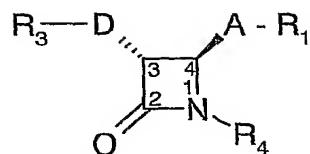
In Abwandlung der Herstellung der obigen Hydroxyamide werden Verbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel mit Iminen in Gegenwart von TiCl<sub>4</sub> und TMEDA (Tetramethylethylendiamin)



zu Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel kondensiert.



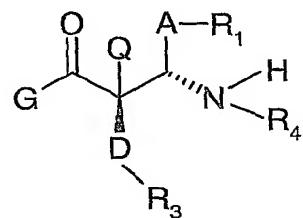
und der weiteren Umsetzung mit Na- oder Li-bistrimethylsilylamid zum



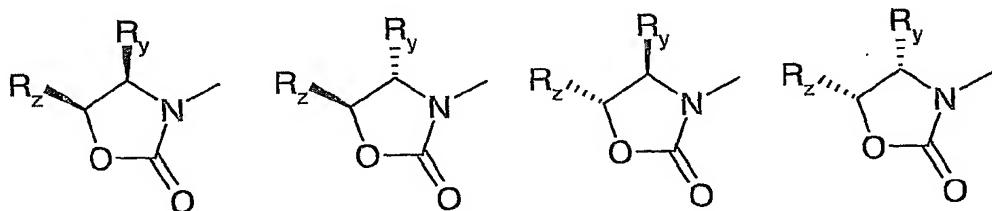
zyklisiert.

TMEDA jedoch kann bei wiederholtem Kontakt Dermatitis auslösen und ist stark wassergefährdend. Des Weiteren muss die Zyklisierung mit Na- oder Li-bistrimethylsilylamid bei tiefen Temperaturen (-78 °C) durchgeführt werden, da sonst erhebliche Mengen an Nebenprodukt gebildet werden. Daher ist dieser Syntheseweg für ein großtechnisches Verfahren nicht geeignet.

Aus der EP 0 707 567 B1 ist ein spezielles Verfahren zur Herstellung solcher Azetidinon-Derivate bekannt, bei dem (Q = H oder z. B. Alkyl)



man in geeigneter Weise geschützte  $\beta$ -substituierte-Aminoamide der vorstehenden Formel, wobei G- u.a. einen der nachfolgenden Reste bedeutet,



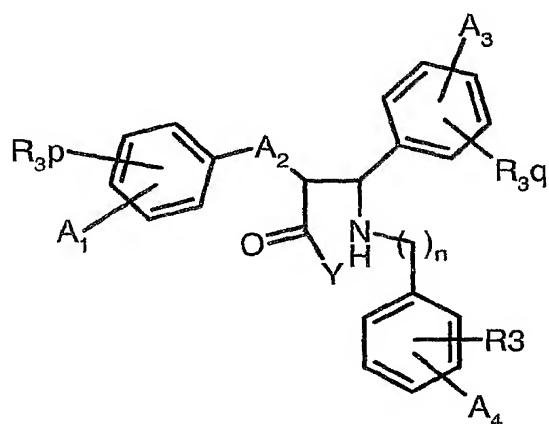
mit einem Silylierungsmittel und einem Fluoridionen-Katalysator als Zyklisierungsmittel oder einem Salz der chiralen Verbindung (G<sup>+</sup>-Salz) umgesetzt, insbesondere mit Bis(trimethylsilyl)acetamid und Tetra-n-butylammoniumfluorid.

Ein besonderer Nachteil dieses Verfahrenswegs liegt in der Verwendung von giftigem und stark wassergefährdendem TBAF. Des Weiteren ist die hygrokopische Natur von TBAF

problematisch, da ein zu hoher Wassergehalt in der Reaktionslösung zur Bildung von erheblichen Mengen eines Hydrolisierungsprodukts führt.

Weitere Verbindungsabwandlungen von Diphenylazetidinon-Derivaten sind beispielsweise in der WO 02/50027 beschrieben, wobei dort mindestens einer der Substituenten an den 3 im Molekül vorhandenen Phenylresten ein (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)-Rest ist, in dem ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch z.B. -O-, -CH=CH- oder -NR- (R=H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylphenyl) ersetzt sein können und LAG z.B. einen Zucker-, Dizucker-, Trizucker, Aminosäure- oder Oligopeptid-Rest bedeutet.

In der WO 02/066464 werden weitere Abwandlungen von Verbindungen des 1,4-Diphenyl-azetidinon-Typs beschrieben, die durch Zyklisierung von Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel

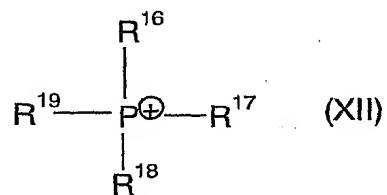


(A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub> und A<sub>4</sub> sind z.B. H, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl; A<sub>2</sub> ist z.B. eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenkette oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylenkette; R3 ist z.B. OH, OC(O)-R<sub>1</sub> mit R<sub>1</sub> z.B. H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkyl; n, p, q, r sind entweder Null oder ein Vielfaches von 1 oder 2; Y ist ein optisch aktives Sultamderivat) mit TBAF und einem Silylierungsmittel dargestellt werden.

Auf Grund der Giftigkeit und starken Wassergefährdung von TBAF ist dieses Verfahren ebenfalls nicht vorteilhaft.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine weitere Synthesevariante für die vorstehend genannten Verbindungen aufzuzeigen, die auch stereospezifisch und in hoher Ausbeute durchgeführt werden kann, und solche Hilfsreagentien benötigt, die möglichst wenig toxisch sind. Mit Hinblick auf Verwendung in einem großtechnischen Verfahren soll auch eine Durchführung mit katalytischen Mengen an Zyklisierungsreagenz möglich sein.

Eine Lösung ist dann ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten aus in geeigneter Weise geschützten  $\beta$ -substituierten Aminoamiden in Gegenwart von Silylierungsmitteln und mindestens einem Zyklisierungskatalysator, wobei dieser Zyklisierungskatalysator durch eine der nachstehenden allgemeinen Formeln

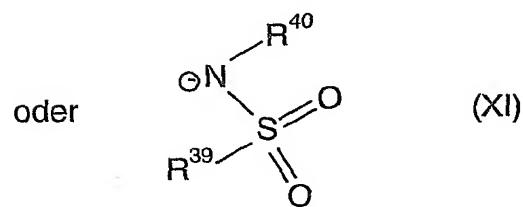
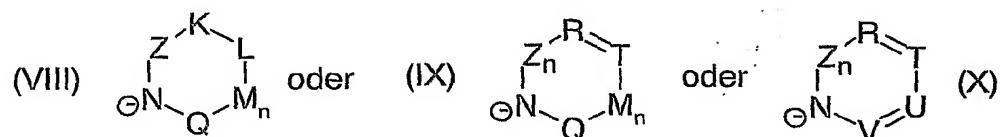


als Kation, wobei  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Aryl,  $(C_1-C_{15})$ Alkyl, Benzyl bedeuten,

$R^{41}$  Aryl,  $(C_1-C_{15})$ Alkyl, Benzyl bedeutet,

$R^{42}$   $(C_1-C_{15})$ Alkyl, Benzyl,  $(C_5-C_8)$ Cycloalkyl, Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH, -O( $C_1-C_3$ )Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -N[ $(C_1-C_3)$ Alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O( $C_1-C_3$ )Alkyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -C(O)N[ $(C_1-C_3)$ Alkyl]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -SO<sub>2</sub>N[ $(C_1-C_3)$ Alkyl]<sub>2</sub>, -CN,  $(C_1-C_{12})$ Alkyl und  $(C_5-C_8)$ Cycloalkyl, bedeutet,

und



als Anion dargestellt wird

und die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

Z	=	C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> oder C=NR <sup>20</sup>
K	=	O, S, NR <sup>21</sup> oder CR <sup>22</sup> R <sup>23</sup>
L	=	NR <sup>24</sup> oder CR <sup>25</sup> R <sup>26</sup>
n	=	0 oder 1
M	=	O, C=O, NR <sup>27</sup> oder CR <sup>28</sup> R <sup>29</sup>
Q	=	O, S, NR <sup>30</sup> , CR <sup>31</sup> R <sup>32</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> oder C=NR <sup>34</sup>
R	=	CR <sup>35</sup> oder N
T	=	CR <sup>36</sup> oder N
U	=	CR <sup>37</sup> oder N
V	=	CR <sup>38</sup> oder N

wobei R<sup>20</sup> bis R<sup>32</sup> und R<sup>34</sup> bis R<sup>38</sup> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten und jeweils zwei Alkylreste gemeinsam auch einen Cycloalkylenrest von maximal 6 C-Bausteinen im Ring bilden können, der wiederum substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylen-aryl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, oder SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl)<sub>2</sub>, wobei n = 0 bis 6 sein kann und der Arylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl substituiert sein kann; oder mit N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-COO-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N(Aryl)<sub>2</sub>, N(Aryl)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N(Aryl)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, N(Aryl)-CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)<sub>2</sub>, Aryl, O-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, wobei n = 0 bis 6 sein kann, wobei der Aryl-Rest 1 bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl

und wobei R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, wobei ein oder mehrere nicht benachbarte C-Atome durch NH oder C=O ersetzt sein können, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> bilden zusammen ein 1,8-Naphthyl oder 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptanyl, R<sup>40</sup> kann auch H sein,

oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{41}O^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{42}COO^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation der allgemeinen Formel (XII) entspricht, und das Anion  $Cl^-$ ,  $Br^-$  oder  $I^-$  ist und diese mit  $Ag_2O$  kombiniert werden.

Unter Aryl ist dabei ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, der 6 bis 14 C-Atome aufweist, z.B. Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest und bevorzugt unsubstituiert ist, aber auch substituiert sein kann.

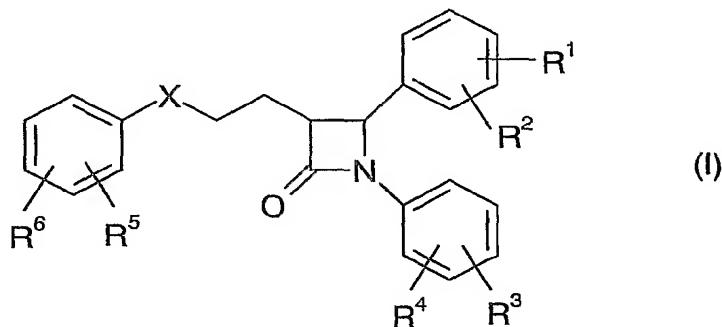
Typische Substituenten sind dabei z.B. F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COO(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$ , Cycloalkyl,  $(C_1-C_{10})Alkyl$ ,  $(C_2-C_6)Alkenyl$ ,  $O-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $O-CO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $O-CO-(C_1-C_6)Alkylen-aryl$ ,  $SO_2N[(C_1-C_6)Alkyl]_2$ ,  $S-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $S-(CH_2-)_nAryl$ ,  $SO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $SO-(CH_2-)_nAryl$ ,  $SO_2-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $SO_2-(CH_2-)_nAryl$ ,  $SO_2-N((C_1-C_6)Alkyl)(CH_2-)_nAryl$  oder  $SO_2-N((CH_2-)_nAryl)_2$ , wobei  $n = 0$  bis 6 sein kann und der Arylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $SF_5$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)Alkyl$  oder  $(C_1-C_6)-Alkyl$  substituiert sein kann; oder auch  $N((C_1-C_6)Alkyl)_2$ ,  $NH-CO-NH-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $NH-CO-NH-Aryl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-CO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-COO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-CO-Aryl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-COO-Aryl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-CO-N((C_1-C_6)Alkyl)_2$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-CO-N((C_1-C_6)Alkyl)-Aryl$ ,  $N[(C_1-C_6)Alkyl]-CO-N(Aryl)_2$ ,  $N(Aryl)-CO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $N(Aryl)-COO-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $N(Aryl)-CO-Aryl$ ,  $N(Aryl)-COO-Aryl$ ,  $N(Aryl)-CO-N((C_1-C_6)Alkyl)_2$ ,  $N(Aryl)-CO-N[(C_1-C_6)Alkyl]-Aryl$ ,  $N(Aryl)-CO-N(Aryl)_2$ , Aryl,  $O-(CH_2-)_nAryl$ , wobei  $n = 0$  bis 6 sein kann, wobei der Arylrest 1 bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $N((C_1-C_6)Alkyl)_2$ ,  $SF_5$ ,  $SO_2-CH_3$  oder  $COO-(C_1-C_6)Alkyl$

Unter Heteroaryl werden dabei aromatische Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der heterozyklische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist. Die Ringe sind bevorzugt 3- bis 7-gliedrig.

Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem oder mehreren Kohlenstoffen, bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffen, verstanden, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Hexyl, Isopropyl, Isobutyl, Neopentyl, tert.-Butyl, Hexyl.

Unter einem Cycloalkylrest wird ein Rest verstanden, der aus einem oder mehrere Ringe enthaltenden Ringsystem besteht, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl. Die Ringe sind bevorzugt 3- bis 7-gliedrig. Als mögliche Substituenten sind die vorstehend genannten typisch.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens geht aus von dem bekannten Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



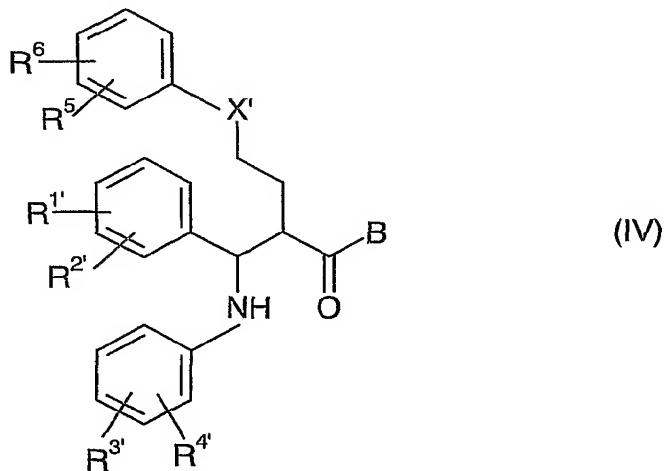
in der die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

X =	CH <sub>2</sub> , CHO <sub>H</sub> , CO oder CHOCOR <sup>11</sup>
R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> =	unabhängig voneinander H, OH, OCF <sub>3</sub> , oder O-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )Alkyl, O-(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )Cycloalkyl, O-COR <sup>11</sup> , CN, CH <sub>2</sub> NHR <sup>7</sup> , CH <sub>2</sub> NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> , NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> , COR <sup>14</sup> , F oder Cl
R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =	unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, OCF <sub>3</sub> , O-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )Alkyl, O-(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )Cycloalkyl, O-COR <sup>11</sup> , CN, CH <sub>2</sub> NHR <sup>7</sup> , CH <sub>2</sub> NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> , NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> , COR <sup>14</sup> oder (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )Alkyl
R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =	unabhängig voneinander H, F, Cl, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )Alkyl, CF <sub>3</sub> oder OCF <sub>3</sub>
R <sup>7</sup> =	H, C(=O)-Y(-CH <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> -Y-C(=O)R <sup>9</sup> oder C(=O)-Y(-CH <sub>2</sub> ) <sub>k</sub> -NHR <sup>10</sup>
k =	2 bis 16
Y =	Einfachbindung oder NR <sup>13</sup>
R <sup>8</sup> =	H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )Alkyl, oder (C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )Cycloalkyl

$R^9$  = OH oder  $NHCH_2[-CH(OH)]_m-CH_2OH$  oder eine in geeigneter Weise geschützte Form davon  
 $R^{10}$  = H,  $C(=O)[-CH(OH)]_m-CH_2OH$  oder eine in geeigneter Weise geschützte Form davon  
 $m$  = 0 bis 5  
 $R^{11}$  = H,  $(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $(C_3-C_7)Cycloalkyl$ , (substituiertes)Phenyl oder  $OR^{12}$   
 $R^{12}$  =  $(C_1-C_6)Alkyl$  oder  $(C_3-C_7)Cycloalkyl$   
 $R^{13}$  =  $(C_1-C_6)Alkyl$  oder  $(C_3-C_7)Cycloalkyl$ , Aryl oder Heteroaryl  
 $R^{14}$  = OH,  $OR^{12}$ ,  $NR^{13}(-CH_2)_n-Y-C(=O)R^9$  oder  $NR^{13}(-CH_2)_n-NHR^{10}$

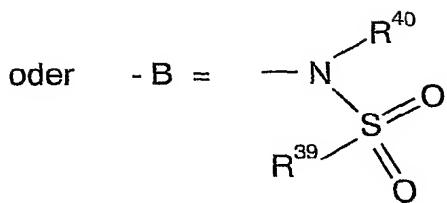
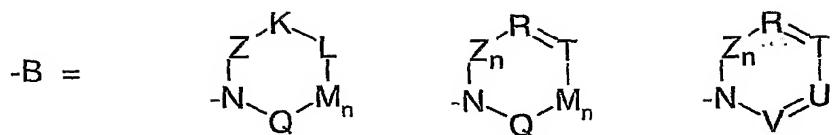
) in Gegenwart eines Silylierungsmittels und eines Zyklisierungskatalysators.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dann dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

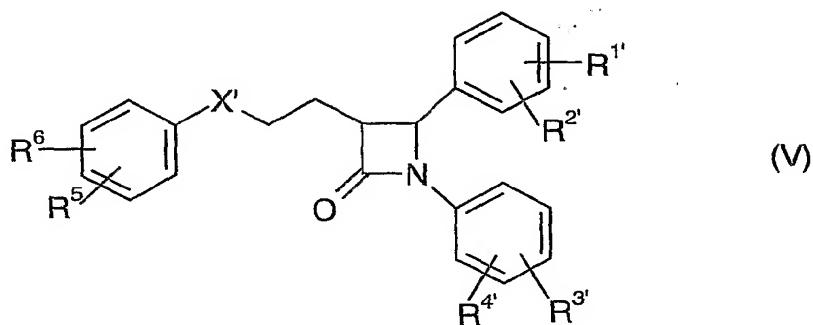


in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

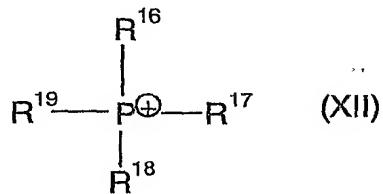
$X'$  =  $X$ ,  $CHOSi(Alkyl)_o(Aryl)_p$  mit  $o$ ,  $p$  = 1 bis 3 und  $o + p = 3$ ,  
 $C(OAlkyl)_2$  oder zyklisches Ketal wie  $C[O(-CH_2)_q-O]$  mit  $q = 2, 3$   
 $R^{1'}, R^{2'} = R^1, R^2$  und O-Schutzgruppe  
 $R^{3'}, R^{4'} = R^3, R^4, CH_2NHCO_2CH_2(C_6H_5)$ ,  $CH_2N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO_2CH_2(C_6H_5)$ ,  
 $CH_2NHCO_2$ -tert.Bu,  $CH_2N[Si(Alkyl)_o(Phenyl)_p]CO_2$ -tert.Bu,  
 $CH_2NHC(C_6H_5)_3$ ,  $CH_2N=C(C_6H_5)_2$  oder  $CH_2N=CH[C_6H_4(R^6)]$



zu (Vor-)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



wobei der Zyklisierungskatalysator durch eine der nachstehenden allgemeinen Formeln



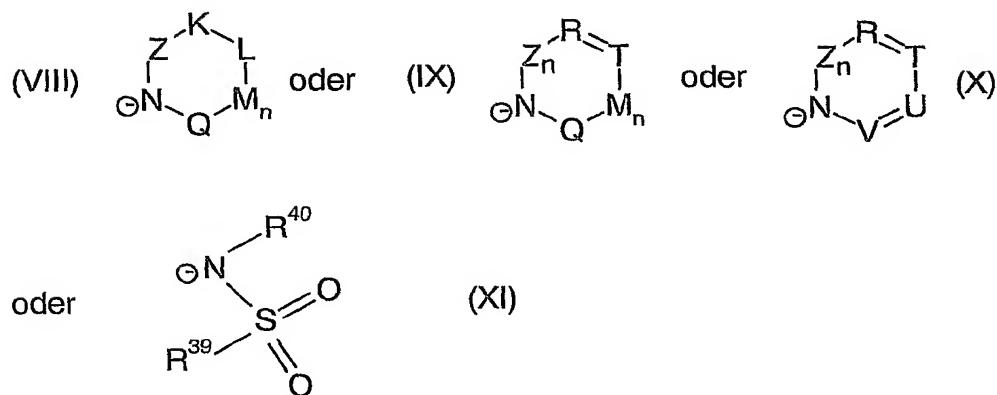
als Kation, wobei  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl - insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)Alkyl-, Benzyl-, insbesondere Butyl bedeuten,

$R^{41}$  Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl - insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)Alkyl-, Benzyl bedeutet,

$R^{42}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl - insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)Alkyl-, Benzyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl.

$C_3$ )Alkyl,  $-C(O)N[(C_1-C_3)Alkyl]_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_3)Alkyl$ ,  $-SO_2N[(C_1-C_3)Alkyl]_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_{12})Alkyl$  und  $(C_5-C_8)Cycloalkyl$ , bedeutet,

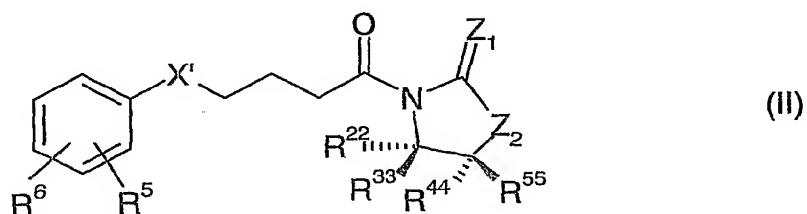
und



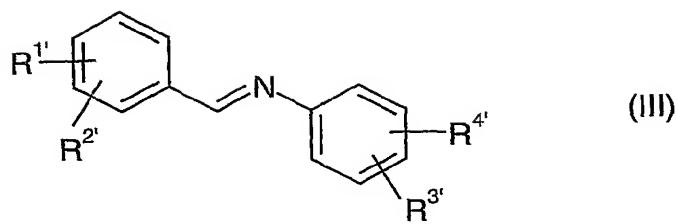
als Anion dargestellt wird.

oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{41}O^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{42}COO^-$  ist oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $Cl^-$ ,  $Br^-$  oder  $I^-$  ist und diese mit  $Ag_2O$  kombiniert werden.

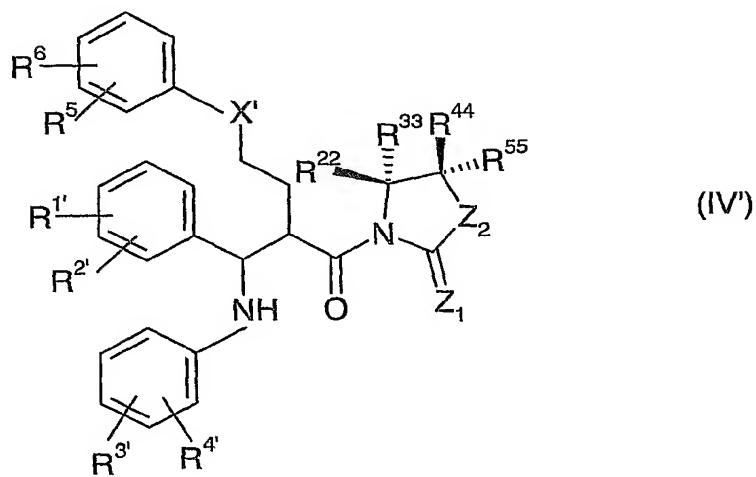
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



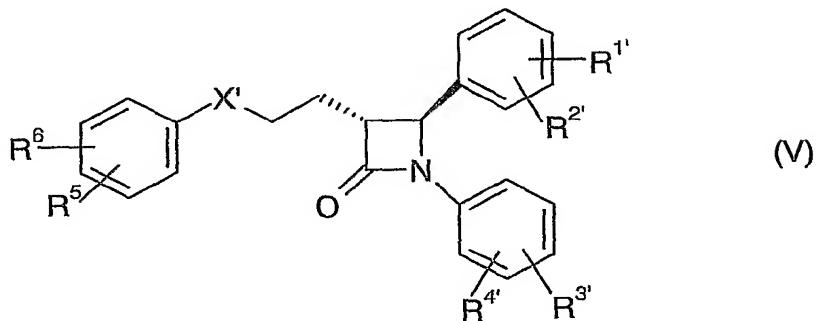
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,

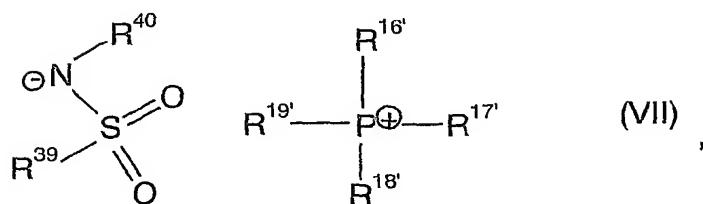
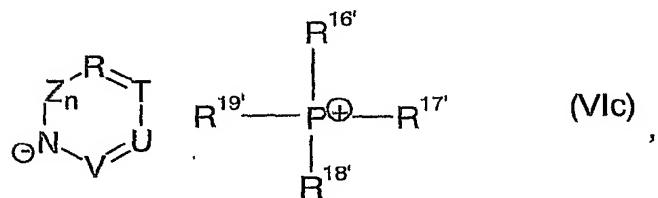
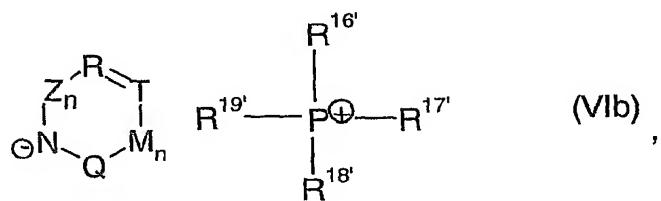
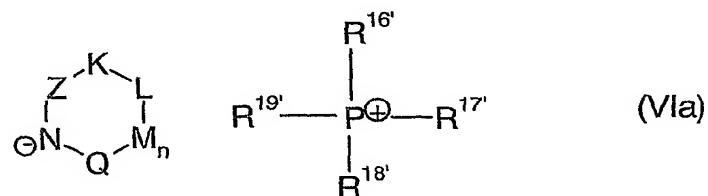


in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X, \text{CHOSi(Alkyl)}_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o, p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C(OAlkyl)}_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2, 3$   
 $R^{22}, R^{33}, R^{44}, R^{55}$  = unabhängig voneinander H, Aryl oder  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{Alkyl}$

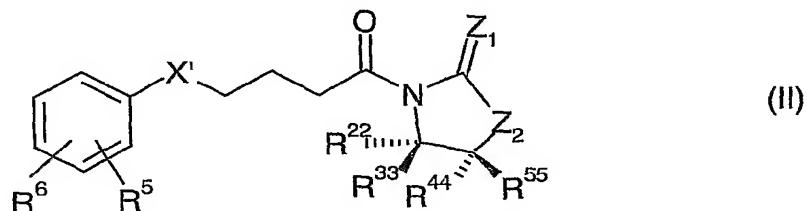
$Z_1, Z_2 =$  unabhängig voneinander O, NH, NR<sup>15</sup>, oder S  
 $R^{15} =$  Aryl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)Alkyl,  
 $R^1, R^2 =$  R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und O-Schutzgruppe  
 $R^3, R^4 =$  R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(Alkyl)<sub>2</sub>(Aryl)<sub>2</sub>]CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  
CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-tert.Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(Alkyl)<sub>2</sub>(Phenyl)<sub>2</sub>]CO<sub>2</sub>-tert.Bu,  
CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]

wobei der Zyklisierungskatalysator durch eine der allgemeinen Formeln (VIa) bis (VII) dargestellt wird

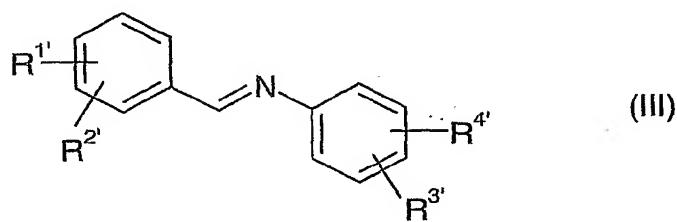


dabei sind R<sup>16'</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18'</sup>, R<sup>19'</sup> unabhängig voneinander Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl.

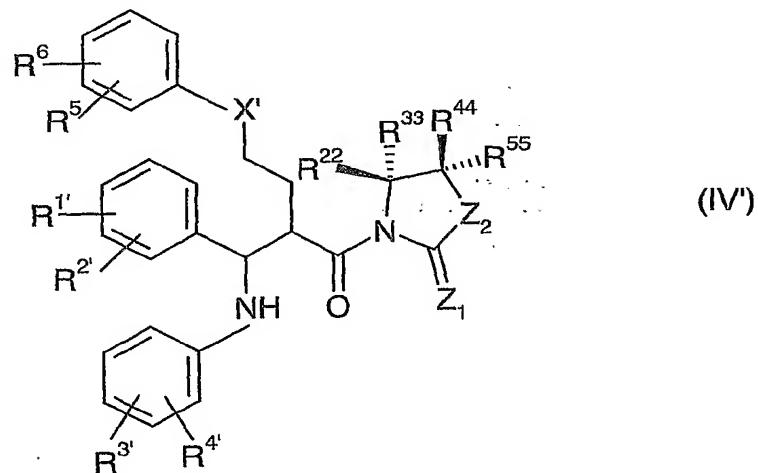
In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



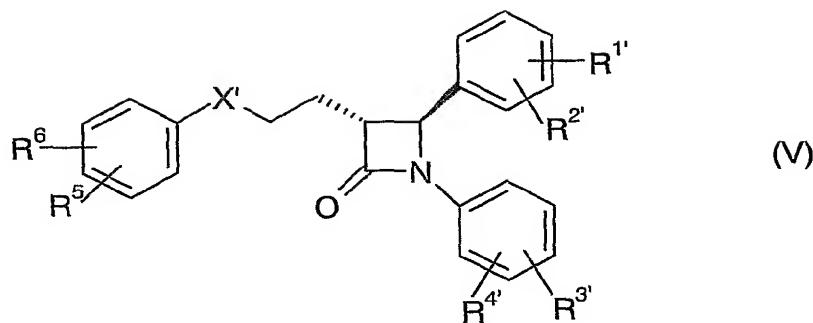
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



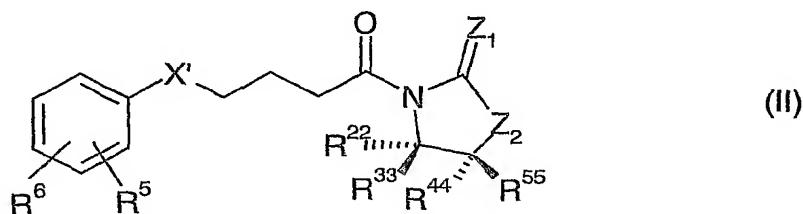
in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o$ ,  $p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2, 3$   
 $R^{22}, R^{33}, R^{44}, R^{55}$  = unabhängig voneinander H, Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$   
 $Z_1, Z_2$  = unabhängig voneinander O, NH,  $\text{NR}^{15}$ , oder S

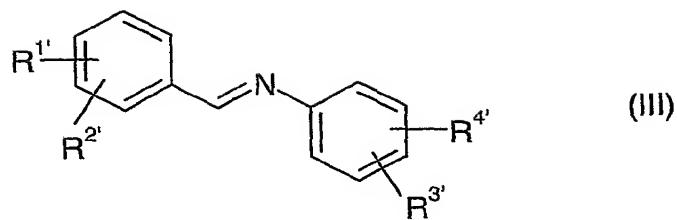
$R^{15}$  = Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$ ,  
 $R^{1'}, R^{2'}$  =  $R^1, R^2$  und O-Schutzgruppe  
 $R^{3'}, R^{4'}$  =  $R^3, R^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  
 $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p]\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  
 $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Phenyl})_p]\text{CO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  oder  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^6)]$

wobei im Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{41}\text{O}^-$  ist.

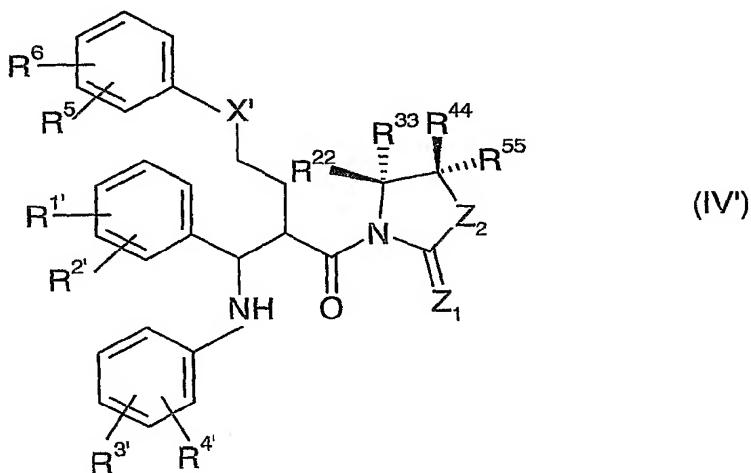
In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



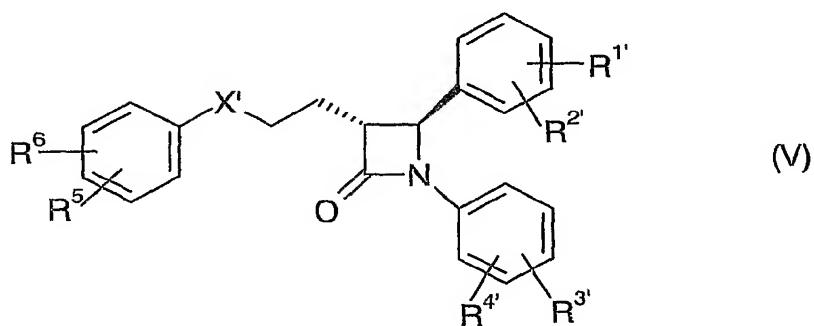
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o, p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2, 3$   
 $R^{22}, R^{33}, R^{44}, R^{55}$  = unabhängig voneinander  $\text{H}$ ,  $\text{Aryl}$  oder  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{Alkyl}$

$Z_1, Z_2 =$  unabhängig voneinander O, NH, NR<sup>15</sup>, oder S

R<sup>15</sup> = Aryl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)Alkyl,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und O-Schutzgruppe

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),

CH<sub>2</sub>N[Si(Alkyl)<sub>2</sub>(Aryl)<sub>2</sub>]CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),

CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-tert.Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(Alkyl)<sub>2</sub>(Phenyl)<sub>2</sub>]CO<sub>2</sub>-tert.Bu,

CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]

wobei im Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion R<sup>42</sup>COO<sup>-</sup> ist.

Insbesondere bevorzugt sind Zyklisierungskatalysatoren mit einem Anion, das sich ableitet von

Oxazolidin-2-on

4-Benzyl-oxazolidin-2-on

4-Phenyl-oxazolidin-2-on

4-Isopropyl-oxazolidin-2-on

4-tert-Butyl-oxazolidin-2-on

4-Isopropyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

4-Phenyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

4-Isopropyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

4-tert-Butyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

4-Methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on

cis-4,5-Diphenyl-oxazolidin-2-on

4-Isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on

1-Methyl-4-methylen-imidazolidin-2-on

Imidazol

Phthalimid

2,10-Camphersultam

1-Phenyl-3-pyrazolidinon,

oder das ein Alkoxid ist

oder das ein Carboxylat ist

in Kombination mit Tetraethylphosphonium, Tetrabutylphosphonium oder Tetraoctylphosphonium als Kation.

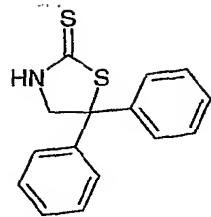
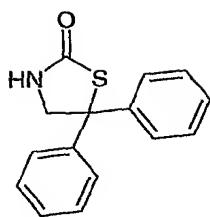
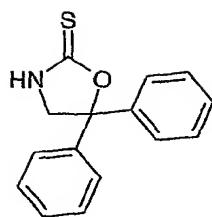
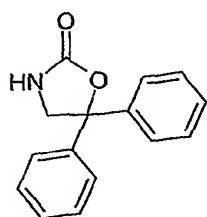
Die erfindungsgemäß herstellbaren Diphenylazetidinon-Verbindungen werden in der Praxis häufig als pharmazeutisch verträgliches Salz eingesetzt, denn diese sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- beziehungsweise Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluol sulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

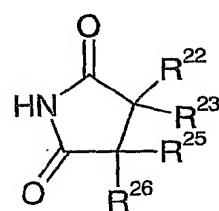
Zu weiteren die Verbindungen selbst betreffenden Einzelheiten und zu ihrer Verarbeitung, Kombination mit anderen Wirkstoffen etc. wird ausdrücklich auf die WO 02/50027 verwiesen.

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Beispiele für den Rest -B der allgemeinen Formel (IV) beziehungsweise in anionischer Form für die allgemeinen Formeln (VIII) bis (XI) aufgeführt, wobei jeweils in den Tabellen dann das "H" am "HN" im Ring beziehungsweise am Molekül überflüssig ist, um den Rest -B beziehungsweise das zugehörige Anion  $B^\ominus$  zu ergeben.

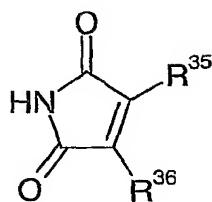
Beispiele für H-B beziehungsweise  $H^\oplus B^\ominus$  in den allgemeinen Formeln (II), (IV) u. (VIII) bis (XI) sind



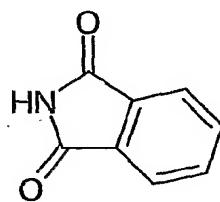
Succinimide



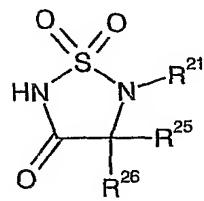
Maleimide



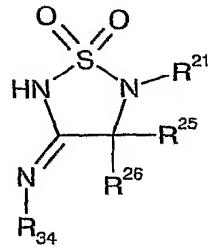
Phthalimid



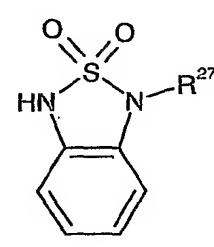
1,2,5-Thiadiazolidin-3-on-1,1-dioxide



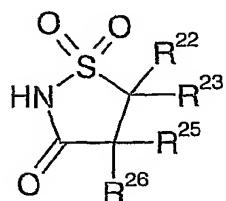
1,2,5-Thiadiazolidin-3-imino-1,1-dioxide



[1,2,5]Thiodiazolidin 1,1-dioxide



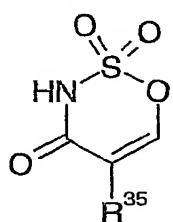
Isothiazolidin-3-on-1,1-dioxide



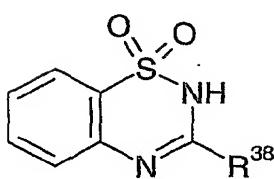
Saccharin



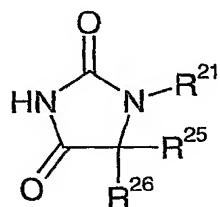
5-Methyl-2,2-dioxo-2,3-dihydro-[1,2,3]oxathiazin-4-one



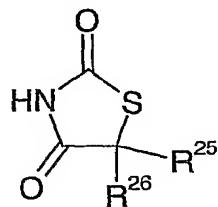
2H-Benzo[1,2,4]thiadiazin1,1-dioxide



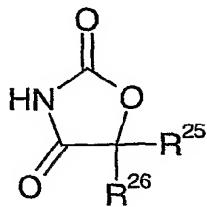
Imidazolidindione



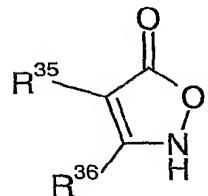
Thiazolidindione



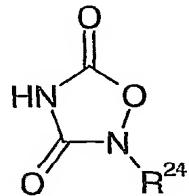
Oxazolidindione



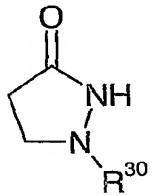
2H-Isoxazol-5-one



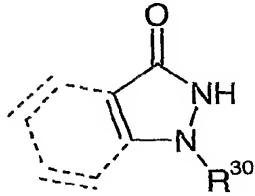
[1,2,4]Oxadiazolidine-3,5-dione



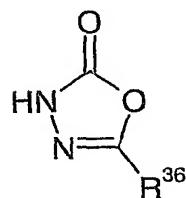
Pyrazolidin-3-one



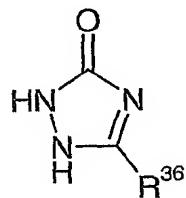
1,2-Dihydro-pyrazol-3-one



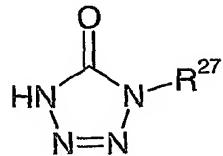
3H-[1,2,3]Oxadiazol-2-one



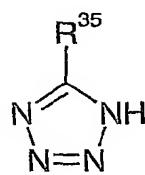
1,2-Dihydro-[1,2,4]triazol-3-one



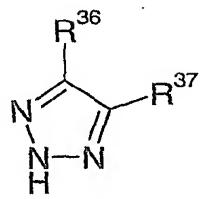
1,4-Dihydro-tetrazol-5-one



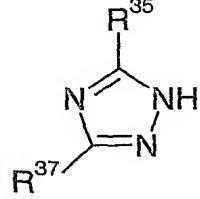
Tetrazole



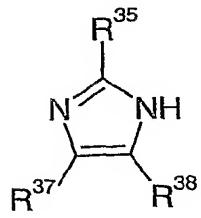
1,2,3-Triazole

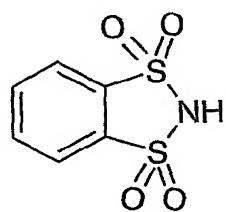


1,2,4-Triazole

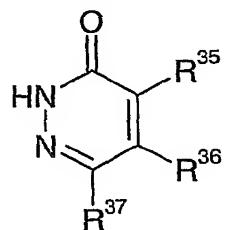
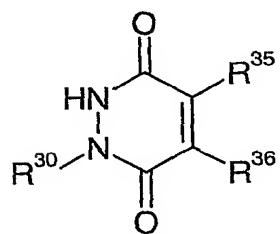


Imidazole

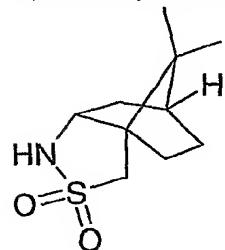


Benzo[12,3]dithiazole  
1,2,3,3-tetraoxid

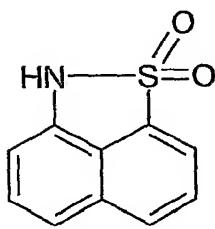
2H-Pyridazin-3-one

1,2-Dihydro-pyridazine-  
3,6-one

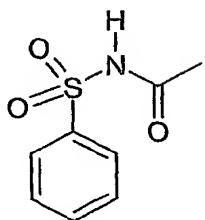
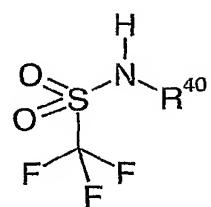
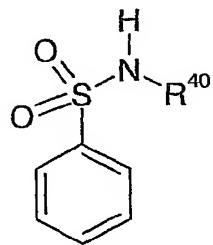
2,10-Camphersultam

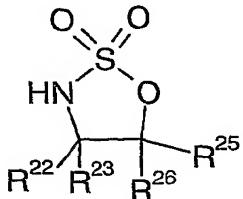
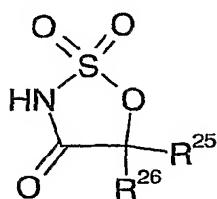
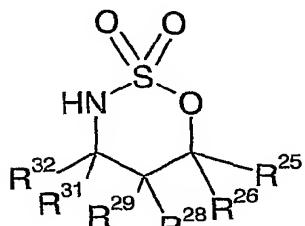


1,8-Naphthosultam



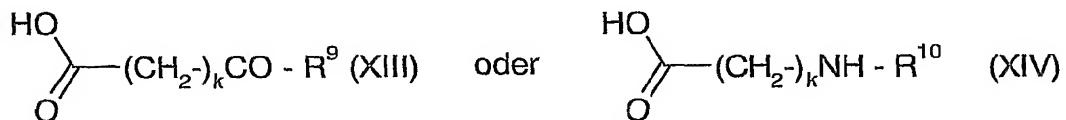
Sulfonamide



[1,2,3]Oxathiazolidine  
2,2-dioxide5,5-Dimethyl-2,2-  
dioxo-  
[1,2,3]oxathiazolidin-  
4-one[1,2,3]Oxathiazinane  
2,2-dioxide

Die eingangs beschriebenen Azetidinone der allgemeinen Formel (V) werden insbesondere erhalten, indem die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Hexan, Heptan, Toluol, Chlorbenzol, Diisopropylether, Ethylacetat, Dimethoxyethan, Dichlormethan oder tert-Butylmethylether, vorzugsweise aber Toluol, Diisopropylether oder tert-Butylmethylether suspendiert und anschließend mit einem milden Silylierungsmittel, wie z.B. 2-6 Äquivalente N,O-Bistrimethylsilylacetamid, vorzugsweise aber 4-6 Äquivalente, besonders bevorzugt 5,7 Äquivalente und einer katalytischen Menge von 1-25 Mol-%, vorzugsweise 5-15 Mol-%, besonders bevorzugt 5 Mol-% eines der vorgenannt beschriebenen Katalysatoren versetzt werden. Die Reihenfolge der Zugabe der Reagentien spielt keine Rolle. Das Gemisch wird auf 20°C bis 100°C, vorzugsweise 40°C bis 60°C erwärmt und etwa 1 bis 20 Stunden, vorzugsweise 6 Stunden gerührt, oder bis die Umsetzung vollständig abgeschlossen ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) werden anschließend durch übliche Extraktionsmethoden isoliert.

Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) noch zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden, in denen bei R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = H und R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub> bedeutet (R ≠ H), so werden Amine der allgemeinen Formel (V), d.h. solche Verbindungen, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> nach Entschützung R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und zwar CH<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub> mit R = H bedeutet, mit Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formeln (XIII) oder (XIV)



zu den gewünschten Verbindungen nach vorheriger Schutzgruppenabspaltung umgesetzt (unter Peptidkupplung). Andere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen durch

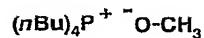
einfache Entschützung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (V) ohne weitere Umsetzungen.

Zur detaillierten Charakterisierung der Verfahrensbedingungen wird auf die nachfolgenden Beispiele und den einleitend zitierten Stand der Technik verwiesen, dies gilt auch für die üblicherweise eingesetzten Silylierungsmittel.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

### Beispiele

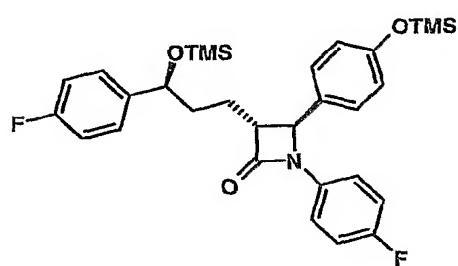
#### Beispiel 1



#### **Tetrabutylphosphoniummethoxid**

Bei Raumtemperatur wird Kaliummethoxylat (475,5 mg) unter einer Argonatmosphäre in Methanol (7 ml) suspendiert. Dazu wird eine methanolische Lösung (3 ml) von Tetrabutylphosphoniumchlorid (2 g) gegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, unter Argon über einen Spritzenfilter filtriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird gewogen und in Tetrahydrofuran (THF) (5 ml) aufgenommen. Es wird eine 1,35 molare Lösung von Tetrabutylphosphoniummethoxid erhalten.

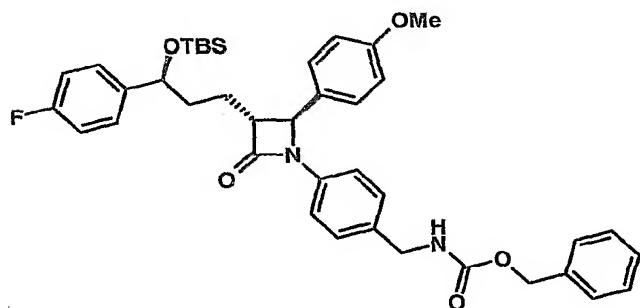
#### Beispiel 2



**Zyklisierung von 3-[5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyl-oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy-pentanoyl]-4-phenyloxazolidin-2-on mit der Verbindung aus Beispiel 1**

3-[5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyl-oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy-pentanoyl]-4-phenyloxazolidin-2-on (10 mg) wird unter Argon und bei Eiskühlung in Methyl-t-butyl-Ether (MTB-Ether) (1 ml) suspendiert. N,O-Bistrimethylsilylacteamid (20,75  $\mu$ l) wird zugegeben, gefolgt von Tetrabutylphosphoniummethoxid (20,65  $\mu$ l; 1,35 M in THF). Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie und LC/MS-Vergleich (Liquid-Chromatography/Mass-Spectrometry) wird eine Umsetzung zu 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-trimethylsilyl-oxypropyl]-4-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-azetidin-2-on festgestellt (M+H,-TMS,-HOTMS: 392).

**Beispiel 3**

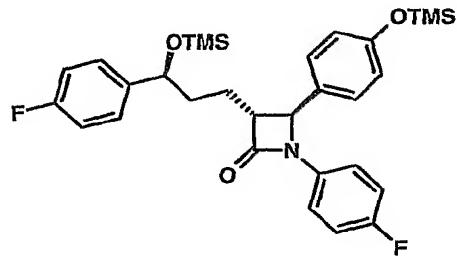


) Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester mit der Verbindung aus Beispiel 1

Unter Eiskühlung und in einer Argonatmosphäre wird {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester (10 mg) in MTB-Ether suspendiert (1 ml). N,O-Bistrimethylsilylacteamid (17,5  $\mu$ l) wird zugegeben, gefolgt von Tetrabutylphosphoniummethoxid (23,6  $\mu$ l; 1 M in THF). Es wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gequencht und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Mittels Dünnschichtchromatographie und LC/MS-Vergleich wird eine Umsetzung zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-

(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamyl-säurebenzylester festgestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

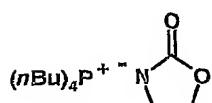
#### Beispiel 4



**Zyklisierung von 3-{5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyloxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy-pentanoyl}-4-phenyloxazolidin-2-on mit Tetrabutylphosphoniumchlorid und Silber(I)oxid**

3-{5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyloxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy-pentanoyl}-4-phenyloxazolidin-2-on (10 mg) wird unter Argon und bei Eiskühlung in MTB-Ether (1 ml) suspendiert. N,O-Bistrimethylsilylacetamid (20,75  $\mu\text{l}$ ) wird zugegeben, gefolgt von Tetrabutylphosphoniumchlorid (4,2 mg) und Silber(I)oxid (3,2 mg). Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie und LC/MS-Vergleich wird eine Umsetzung zu 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-trimethylsilyloxypropyl]-4-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-azetidin-2-on festgestellt ( $\text{M}+\text{H}, \text{-TMS}, \text{-HOTMS}$ : 392).

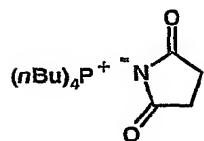
#### Beispiel 5



**Tetrabutylphosphoniumoxazolidin-2-on**

Tetrabutylphosphoniumchlorid (300 mg) wird in Methanol (3 ml) gelöst und Silber(I)oxid (203,85 mg) zugegeben. Bei Raumtemperatur wird 16 Stunden lang unter Argon gerührt. Die Reaktionslösung wird über einen Spritzenfilter filtriert. Zum Filtrat wird Oxazolidin-2-on (104,4 mg) zugegeben und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Tetrabutylphosphoniumoxazolidin-2-on (200 mg) wird als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12 H), 1.4 (m, 16 H), 2.2 (m, 8 H), 3.4 (t, 2H), 3.85 (t, 2 H).

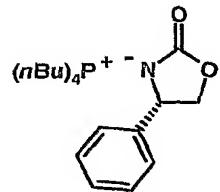
### Beispiel 6



### **Tetrabutylphosphoniumsuccinimid**

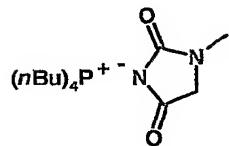
Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus Succinimid dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^8\text{-THF}$ ) 0.95 (m, 12 H), 1.4-1.6 (m, 16 H), 2.3 (s, 4 H), 2.55 (m, 8 H).

### Beispiel 7

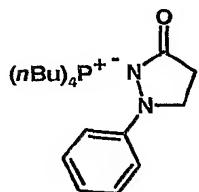


### **Tetrabutylphosphonium-4-phenyloxazolidin-2-on**

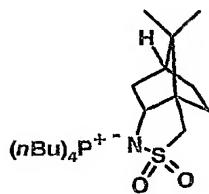
Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus 4-Phenyloxazolidin-2-on dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12 H), 1.4 (m, 16 H), 2.2 (m, 8 H), 3.6 (t, 1H), 4.35 (t, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 7.2-7.3 (m, 5 H).

**Beispiel 8****Tetrabutylphosphonium-1-methyl-imidazolidin-2,4-dion**

Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus 1-Methyl-imidazolidin-2,4-dion dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12 H), 1.44 (m, 16 H), 2.15 (m, 8 H), 2.65 (s, 3H), 3.13 (s, 2 H).

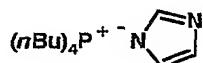
**Beispiel 9****Tetrabutylphosphonium-1-phenylpyrazolidin-3-on**

Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus 1-Phenylpyrazolidin-3-on dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12 H), 1.4 (m, 17 H), 1.55 (m, 1 H), 2.2 (m, 8 H), 5.5 (bs, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 7.28 (t, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 7.9 (s, 1 H).

**Beispiel 10****Tetrabutylphosphonium-10,10-dimethyl-3-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.01,5]decane-3,3-dioxide**

Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus 2,10-Camphersultam dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.75 (s, 3 H), 0.9 (t, 12 H), 1.0 (s, 3 H), 1.1-1.25 (m, 2 H), 1.4 (m, 16 H), 1.5-1.8 (m, 4 H), 2.2 (m, 8 H), 2.5 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.15 (d, 1 H).

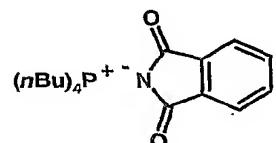
### Beispiel 11



## Tetrabutylphosphoniumimidazolid

Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus Imidazol dargestellt.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12 H), 1.4 (m, 16 H), 2.2 (m, 8 H), 6.7 (s, 2 H), 7.15 (s, 1 H).

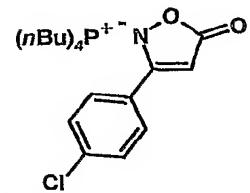
### Beispiel 12



## Tetrabutylphosphoniumphthalimid

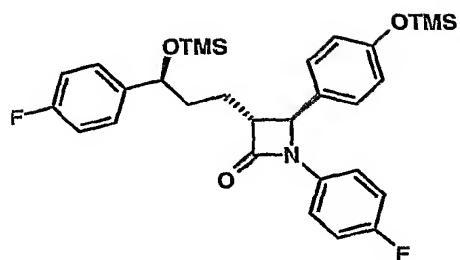
Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus Phthalimid dargestellt.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12 H), 1.4 (m, 16 H), 2.2 (m, 8 H), 7.38 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H).

### Beispiel 13



## Tetrabutylphosphonium-3-(4-chlorophenyl)-2H-isoxazol-5-on

Die Verbindung wird analog zur Vorschrift in Beispiel 5 aus 3-(4-Chlorphenyl)-2H-isoxazol-5-on dargestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12 H), 1.4 (m, 16 H), 2.2 (m, 8 H), 4.3 (bs, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H).

**Beispiel 14**

**Zyklisierung von 3-{5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyl oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy pentanoyl}-4-phenyloxazolidin-2-on mit der Verbindung aus Beispiel 5**

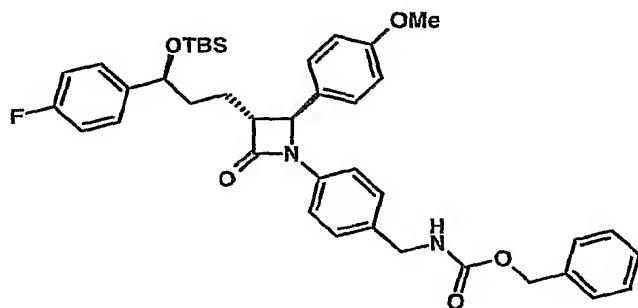
3-{5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyl oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy pentanoyl}-4-phenyloxazolidin-2-on (10 mg) wird unter Argon und bei Eiskühlung in MTB-Ether (1 ml) suspendiert. N,O-Bistrimethylsilylacteamid (20,75 µl) wird zugegeben, gefolgt von einer katalytischen Menge Tetrabutylphosphoniumoxazolidin-2-on (3 mg) gelöst in MTB-Ether (100 µl). Es wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie und LC/MS-Vergleich wird eine Umsetzung zu 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-trimethylsilyloxy-propyl]-4-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-azetidin-2-on festgestellt (M+H,-TMS,-HOTMS: 392).

**Beispiel 15**

Die Zyklisierung von 3-{5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyl oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy pentanoyl}-4-phenyloxazolidin-2-on zu 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-trimethylsilyloxy-propyl]-4-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-azetidin-2-on wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 14, jedoch mit Tetrabutylphosphoniumsuccinimid aus Beispiel 6 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 10 überein (M+H,-TMS,-HOTMS: 392).

**Beispiel 16**

Die Zyklisierung von 3-[5-(4-Fluorophenyl)-2-[(4-fluorophenylamino)-(4-trimethylsilyanyl-oxyphenyl)-methyl]-5-trimethylsilyloxy-pentanoyl]-4-phenyloxazolidin-2-on zu 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-trimethylsilyloxy-propyl]-4-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-azetidin-2-on wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 14, jedoch mit Tetrabutylphosphonium-4-phenyloxazolidin-2-on aus Beispiel 7 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 10 überein ( $M+H$ , -TMS, -HOTMS: 392).

**Beispiel 17**

**Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit der Verbindung aus Beispiel 5**

Unter Eiskühlung und in einer Argonatmosphäre wird {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester (500 mg) in MTB-Ether suspendiert (6 ml). N,O-Bistrimethylsilylacteamid (1,0 ml) wird zugegeben, gefolgt von Tetrabutylphosphoniumoxazolidin-2-on (40,8 mg) gelöst in MTB-Ether (1 ml). Es wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine 1N wäßrige Hydrogenchlorid-Lösung ( $HCl_{(aq)}$ ) (1 ml), unter Eiskühlung Methanol (1 ml) und Tetrahydrofuran (2 ml) zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit 2N  $HCl_{(aq)}$ , gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Chromatographie (1:6 Ethylacetat/n-Heptan) über eine  $SiO_2$ -Kartusche (5 g) wird {4-[3-[3-(tert-

Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester (240 mg) erhalten  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 18

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphonium-1-methyl-imidazolidin-2,4-dion aus Beispiel 8 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 19

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphonium-1-phenylpyrazolidin-3-on aus Beispiel 9 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 20

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wrd in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphonium-10,10-dimethyl-3-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.01,5]decan-3,3-dioxid aus Beispiel 10 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) -0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 21

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphoniumimidazolid aus Beispiel 11 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) -0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 22

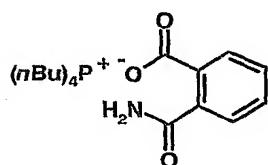
Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphoniumphthalimid aus Beispiel 12 als Zyklisierungskatalysator,

durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 23

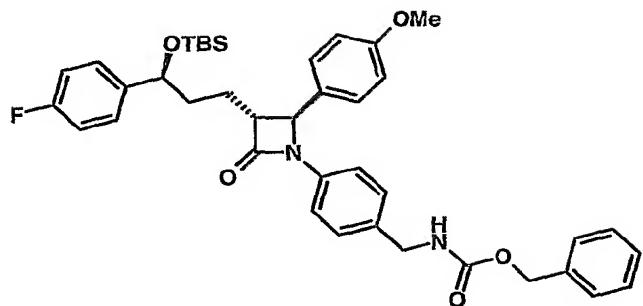
Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester zu {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 17, jedoch mit Tetrabutylphosphonium-3-(4-chlorphenyl)-2H-isoxazol-5-on aus Beispiel 13 als Zyklisierungskatalysator, durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Produkts aus Beispiel 17 überein:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

### Beispiel 24



Tetrabutylphosphoniumphthalamate

Tetrabutylphosphoniumphthalamat wird auch auf folgendem Weg dargestellt. Eine Lösung von Tetrabutylphosphoniumhydroxid (12,5 g; 40% in Wasser) wird vorgelegt. Dann wird Phthalimid (2,7 g) zugegeben und die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Das Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird wieder in Toluol aufgenommen. Diese Prozedur wird 4-5 mal wiederholt. Danach wird das Lösungsmittel bis zur Trockene entfernt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12 H), 1.42 (m, 16 H), 2.18 (m, 8 H), 7.05 (b, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.29 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 10.35 (b, 1H).

**Beispiel 25**

**Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit Tetrabutylphosphoniumphthalimid aus Beispiel 24**

Unter Eiskühlung und in einer Argonatmosphäre wird {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentyl-amino]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester (100 mg) in MTB-Ether suspendiert (5 ml). N,O-Bistrimethylsilylacteamid (0,17 ml) wird zugegeben, gefolgt von Tetrabutylphosphoniumphthalamat (12 mg) gelöst in MTB-Ether (1 ml). Es wird 2-3 Stunden lang bei 50° C gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit 2N HCl<sub>(aq)</sub>, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Jones Chromatographie Flashmaster) wird {4-[3-[3-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-3-(4-fluorophenyl)-propyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbamylsäurebenzylester (41 mg) erhalten <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) –0.18 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 1.75 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 4.1 (d, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.35 (m, 10 H), 7.73 (t, 1 H).

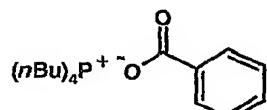
**Beispiel 26**

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit Tetrabutylphosphoniumphthalamat aus Beispiel 24 wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 25, jedoch in Diisopropylether und bei 50°C innerhalb von 6 Stunden durchgeführt. Mittels LC/MS-Vergleich (Liquid-Chromatographyy/Mass-Spectrometry) wird eine Umsetzung zum analogen Produkt aus Beispiel 25 festgestellt.

### Beispiel 27

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit Tetrabutylphosphoniumphthalamat aus Beispiel 24 wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 25, jedoch in Toluol und bei 60°C innerhalb von 13 Stunden durchgeführt. Mittels LC/MS-Vergleich (Liquid-Chromatographyy/Mass-Spectrometry) wird eine Umsetzung zum analogen Produkt aus Beispiel 25 festgestellt.

### Beispiel 28



#### **Tetrabutylphosphoniumbenzoat**

Tetrabutylphosphoniumbenzoat wird auch auf folgendem Weg dargestellt. Eine Lösung von Tetrabutylphosphoniumhydroxid (4,7 g; 40% in Wasser) wird vorgelegt. Dann wird Benzoesäure (0,8 g) zugegeben und die Reaktionslösung wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Das Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird wieder in Toluol aufgenommen. Diese Prozedur wird 4-5 mal wiederholt. Danach wird das Lösungsmittel bis zur Trockene entfernt.

### Beispiel 29

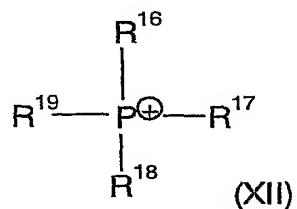
Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit Tetrabutylphosphoniumbenzoat aus Beispiel 28 wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 25, jedoch in Diisopropylether und bei 60°C innerhalb von 3 Stunden durchgeführt. Mittels LC/MS-Vergleich (Liquid-Chromatographyy/Mass-Spectrometry) wird eine Umsetzung zum analogen Produkt aus Beispiel 25 festgestellt.

### Beispiel 30

Die Zyklisierung von {4-[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-carbamylsäure-benzylester mit Tetrabutylphosphoniumacetat (kommerzielle Ware wurde im Vakuum getrocknet) wird in analoger Weise zur Vorschrift in Beispiel 25, jedoch in Diisopropylether und bei 60°C innerhalb von 0,5 Stunden durchgeführt. Mittels LC/MS-Vergleich (Liquid-Chromatographyy/Mass-Spectrometry) wird eine Umsetzung zum analogen Produkt aus Beispiel 25 festgestellt.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten aus in geeigneter Weise geschützten  $\beta$ -substituierten Aminoamiden in Gegenwart von Silylierungsmitteln und mindestens einem Zyklisierungskatalysator, wobei dieser Zyklisierungskatalysator durch eine der nachstehenden allgemeinen Formeln

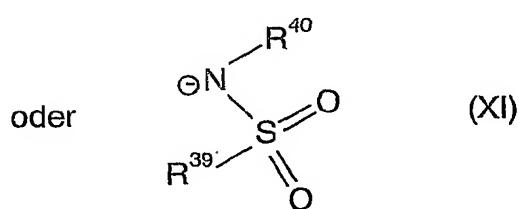
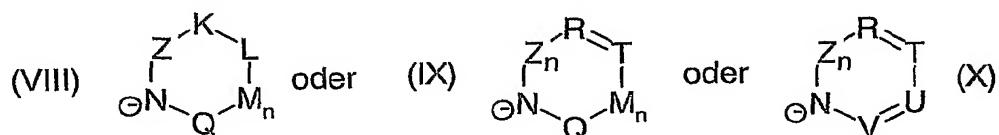


als Kation, wobei  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  unabhängig voneinander Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl, Benzyl bedeuten,

$\text{R}^{41}$  Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl, Benzyl bedeutet,

$\text{R}^{42}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl, Benzyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, -SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkyl und (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, bedeutet,

und



als Anion dargestellt wird

und die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

Z	=	C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> oder C=NR <sup>20</sup>
K	=	O, S, NR <sup>21</sup> oder CR <sup>22</sup> R <sup>23</sup>
L	=	NR <sup>24</sup> oder CR <sup>25</sup> R <sup>26</sup>
n	=	0 oder 1
M	=	O, C=O, NR <sup>27</sup> oder CR <sup>28</sup> R <sup>29</sup>
Q	=	O, S, NR <sup>30</sup> , CR <sup>31</sup> R <sup>32</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> oder C=NR <sup>34</sup>
R	=	CR <sup>35</sup> oder N
T	=	CR <sup>36</sup> oder N
U	=	CR <sup>37</sup> oder N
V	=	CR <sup>38</sup> oder N

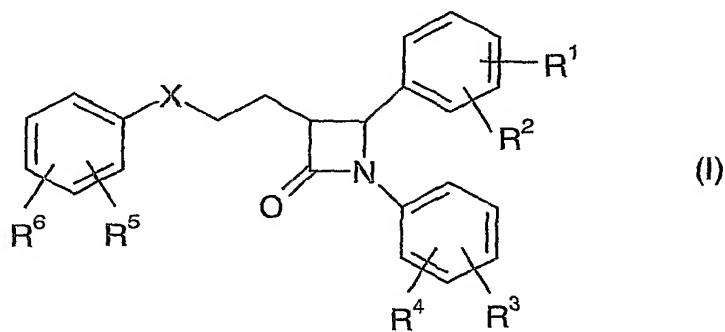
wobei R<sup>20</sup> bis R<sup>32</sup> und R<sup>34</sup> bis R<sup>38</sup> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten und jeweils zwei Alkylreste gemeinsam auch einen Cycloalkylenrest von maximal 6 C-Bausteinen im Ring bilden können, der wiederum substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylen-aryl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, oder SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl)<sub>2</sub>, wobei n = 0 bis 6 sein kann und der Arylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl substituiert sein kann; oder mit N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl), NH-CO-NH-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-COO-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)-Aryl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-CO-N(Aryl)<sub>2</sub>, N(Aryl)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N(Aryl)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, N(Aryl)-CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)<sub>2</sub>, Aryl, O-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>Aryl, wobei n = 0 bis 6 sein kann, wobei der Aryl-Rest 1 bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I,

CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl

und wobei R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, wobei ein oder mehrere nicht benachbarte C-Atome durch NH oder C=O ersetzt sein können, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> bilden zusammen ein 1,8-Naphthyl oder 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptanyl, R<sup>40</sup> kann auch H sein,

oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion R<sup>41</sup>O<sup>-</sup> ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion R<sup>42</sup>COO<sup>-</sup> ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation der allgemeinen Formel (XII) entspricht, und das Anion Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> oder I<sup>-</sup> ist und diese mit Ag<sub>2</sub>O kombiniert werden.

2. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diphenylazetidinon-Derivaten nach Anspruch 1, wobei diese durch die allgemeine Formel (I) dargestellt sind,



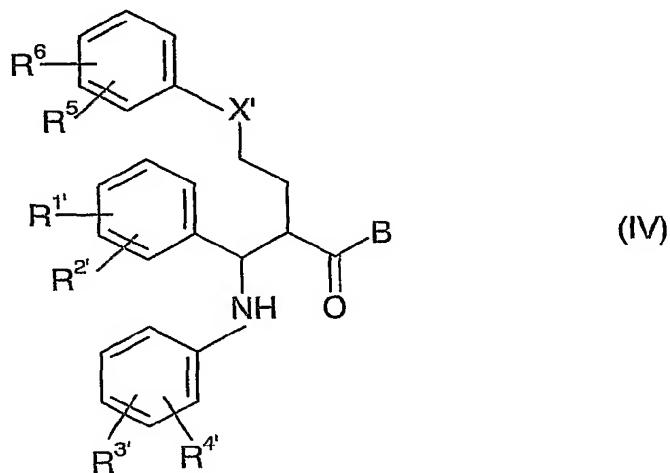
in der die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

X = CH<sub>2</sub>, CHOH, CO oder CHOCOR<sup>11</sup>

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = unabhängig voneinander H, OH, OCF<sub>3</sub>, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)Cycloalkyl, O-COR<sup>11</sup>, CN, CH<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>14</sup>, F oder Cl

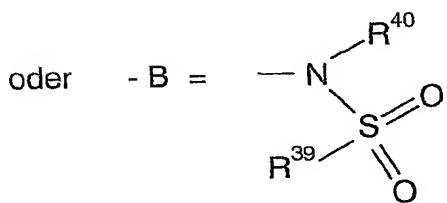
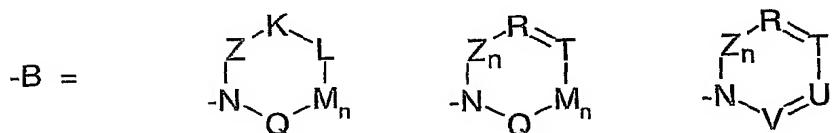
$R^3, R^4 =$	unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, $OCF_3$ , $O-(C_1-C_6)Alkyl$ , $O-(C_3-C_7)Cycloalkyl$ , $O-COR^{11}$ , CN, $CH_2NHR^7$ , $CH_2NR^7R^8$ , $NR^7R^8$ , $COR^{14}$ oder $(C_1-C_6)Alkyl$
$R^5, R^6 =$	unabhängig voneinander H, F, Cl, $(C_1-C_6)Alkyl$ , $CF_3$ oder $OCF_3$
$R^7 =$	H, $C(=O)-Y(-CH_2)_k-Y-C(=O)R^9$ oder $C(=O)-Y(-CH_2)_k-NHR^{10}$
$k =$	2 bis 16
$Y =$	Einfachbindung oder $NR^{13}$
$R^8 =$	H, $(C_1-C_6)Alkyl$ , oder $(C_3-C_7)Cycloalkyl$
$R^9 =$	OH oder $NHCH_2[-CH(OH)]_m-CH_2OH$ oder eine in geeigneter Weise geschützte Form davon
$R^{10} =$	H, $C(=O)[-CH(OH)]_m-CH_2OH$ oder eine in geeigneter Weise geschützte Form davon
$m =$	0 bis 5
$R^{11} =$	H, $(C_1-C_6)Alkyl$ , $(C_3-C_7)Cycloalkyl$ , (substituiertes)Phenyl oder $OR^{12}$
$R^{12} =$	$(C_1-C_6)Alkyl$ oder $(C_3-C_7)Cycloalkyl$
$R^{13} =$	$(C_1-C_6)Alkyl$ oder $(C_3-C_7)Cycloalkyl$ , Aryl oder Heteroaryl
$R^{14} =$	OH, $OR^{12}$ , $NR^{13}(-CH_2)_n-Y-C(=O)R^9$ oder $NR^{13}(-CH_2)_n-NHR^{10}$

in Gegenwart eines Silylierungsmittels und eines Zyklisierungskatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

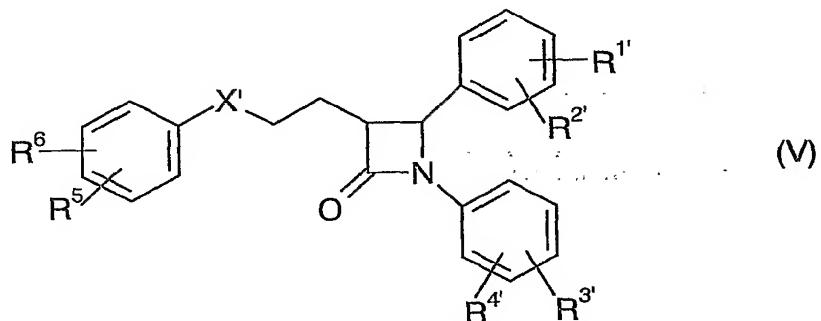


in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

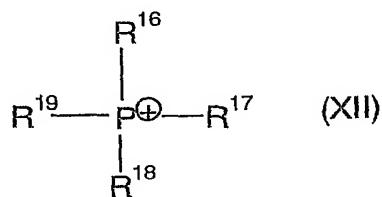
$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o, p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2, 3$   
 $R^{1'}, R^{2'} = R^1, R^2$  und O-Schutzgruppe  
 $R^{3'}, R^{4'} = R^3, R^4, \text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5),$   
 $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p]\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5),$   
 $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-tert.Bu}, \text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Phenyl})_p]\text{CO}_2\text{-tert.Bu},$   
 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3, \text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  oder  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_4(R^6)]$



zu (Vor-)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



wobei der Zyklisierungskatalysator durch eine der nachstehenden allgemeinen Formeln

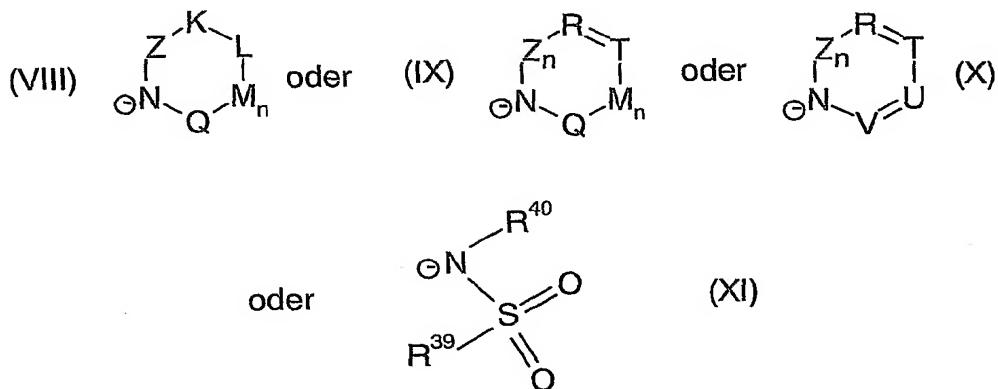


als Kation, wobei  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Aryl,  $(C_1-C_{15})Alkyl$ , Benzyl bedeuten,

$R^{41}$  Aryl,  $(C_1-C_{15})Alkyl$ , Benzyl bedeutet,

$R^{42}$   $(C_1-C_{15})Alkyl$ , Benzyl,  $(C_5-C_8)Cycloalkyl$ , Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH, -O( $C_1-C_3$ )Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -N[ $(C_1-C_3$ )Alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O( $C_1-C_3$ )Alkyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -C(O)N[ $(C_1-C_3$ )Alkyl]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH( $C_1-C_3$ )Alkyl, -SO<sub>2</sub>N[ $(C_1-C_3$ )Alkyl]<sub>2</sub>, -CN,  $(C_1-C_{12})Alkyl$  und  $(C_5-C_8)Cycloalkyl$ , bedeutet,

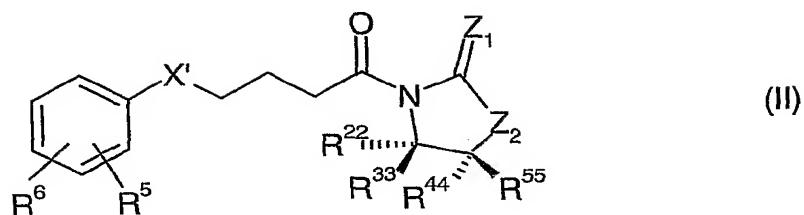
und



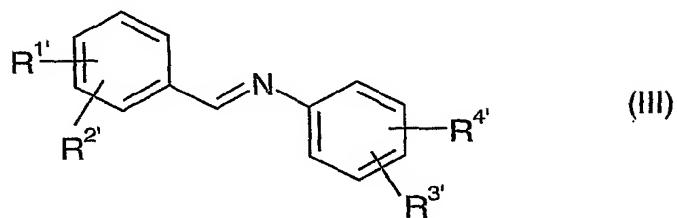
als Anion dargestellt wird,

oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{41}O^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $R^{42}COO^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $Cl^-$ ,  $Br^-$  oder  $I^-$  ist und diese mit  $Ag_2O$  kombiniert werden.

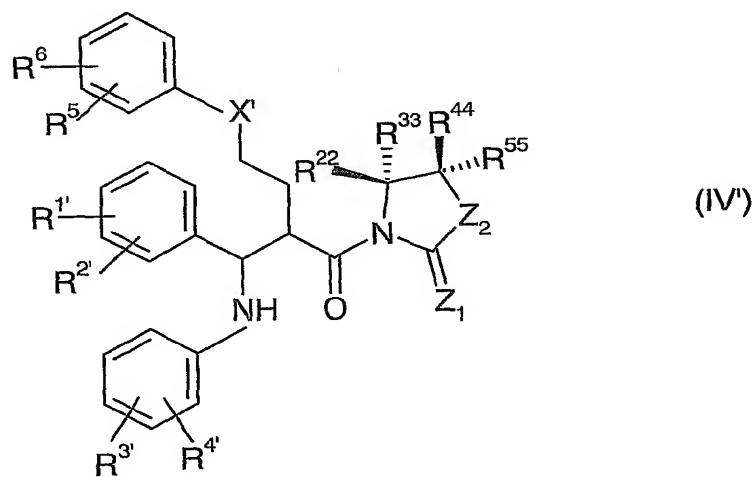
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



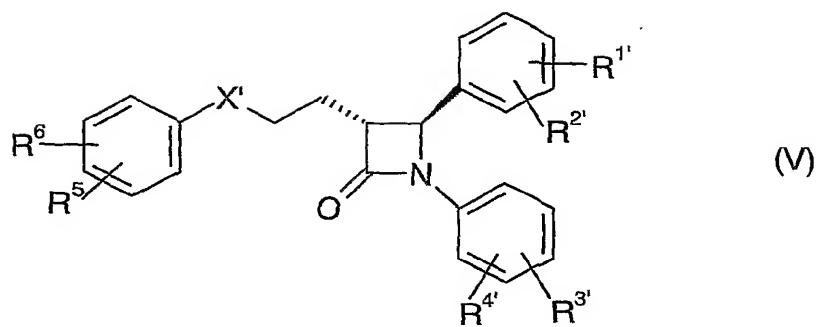
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,

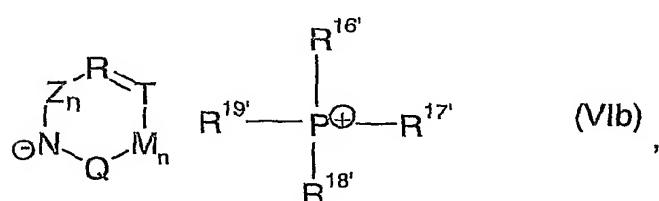
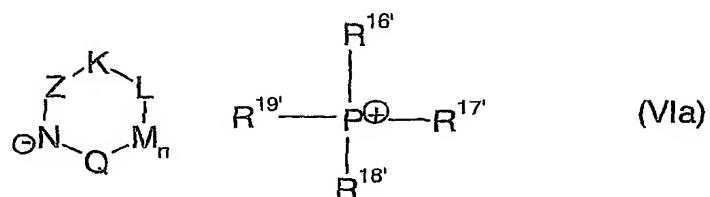


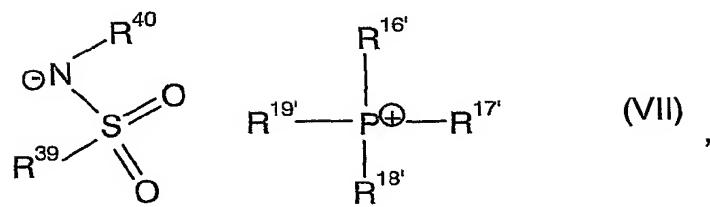
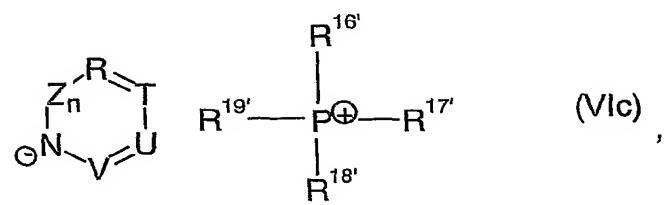
in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o$ ,  $p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2$ ,  $3$   
 $R^{22}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{55}$  = unabhängig voneinander  $\text{H}$ ,  $\text{Aryl}$  oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$   
 $Z_1$ ,  $Z_2$  = unabhängig voneinander  $\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{NR}^{15}$ , oder  $\text{S}$

$R^{15}$  =  $\text{Aryl}$  oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$ ,  
 $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  =  $R^1$ ,  $R^2$  und  $\text{O}$ -Schutzgruppe  
 $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$  =  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  
 $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p]\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  
 $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Phenyl})_p]\text{CO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  oder  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^6)]$

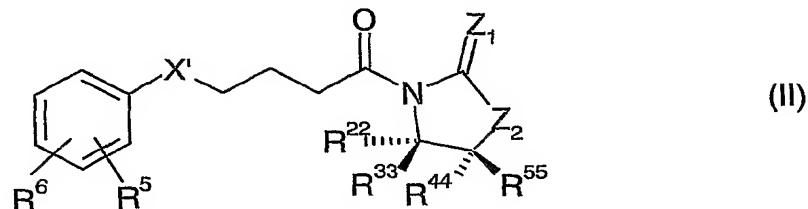
wobei der Zyklisierungskatalysator durch eine der allgemeinen Formeln (VIa) bis (VII) dargestellt wird



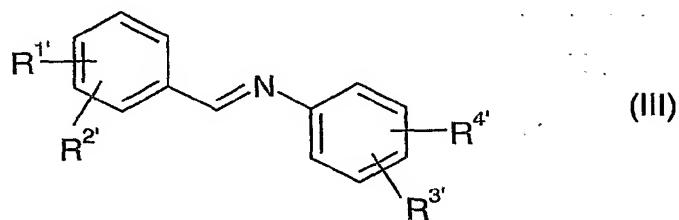


wobei  $R^{16'}$ ,  $R^{17'}$ ,  $R^{18'}$ ,  $R^{19'}$  unabhängig voneinander Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)Alkyl, Benzyl bedeuten.

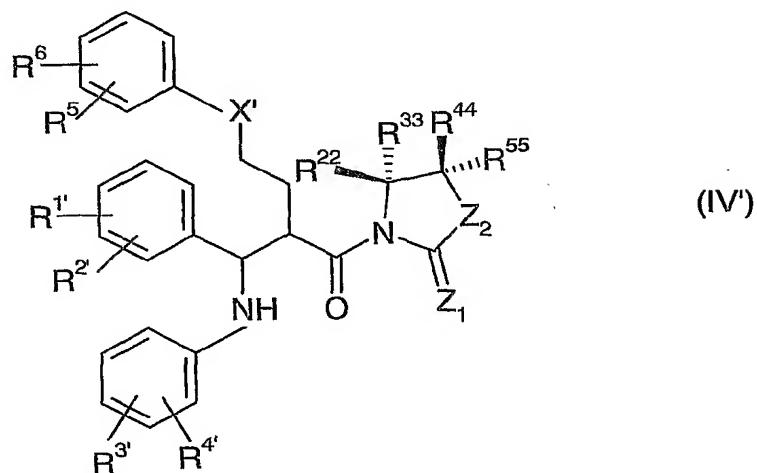
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



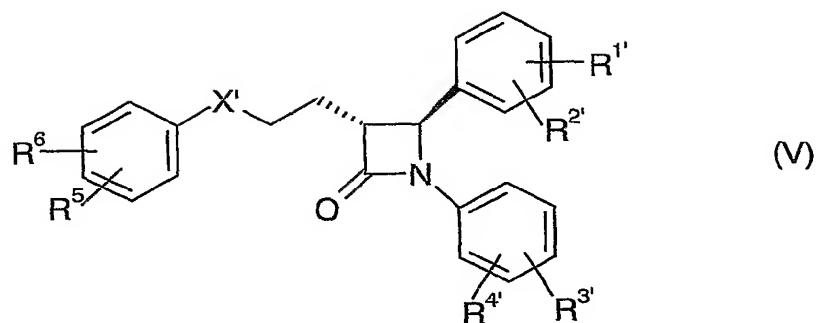
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o$ ,  $p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2, 3$

$R^{22}, R^{33}, R^{44}, R^{55}$  = unabhängig voneinander H, Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$

$Z_1, Z_2$  = unabhängig voneinander O, NH,  $\text{NR}^{15}$ , oder S

$R^{15}$  = Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{Alkyl}$ ,

$R^1, R^2$  =  $R^1$ ,  $R^2$  und O-Schutzgruppe

$R^3, R^4$  =  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,

$\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p]\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,

$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Phenyl})_p]\text{CO}_2\text{-tert.Bu}$ ,

$\text{CH}_2\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  oder  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^6)]$

wobei im Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $\text{R}^{41}\text{O}^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $\text{R}^{42}\text{COO}^-$  ist, oder wobei in diesem Zyklisierungskatalysator das Kation der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  oder  $\text{I}^-$  ist und diese mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  kombiniert werden, als Kation, wobei

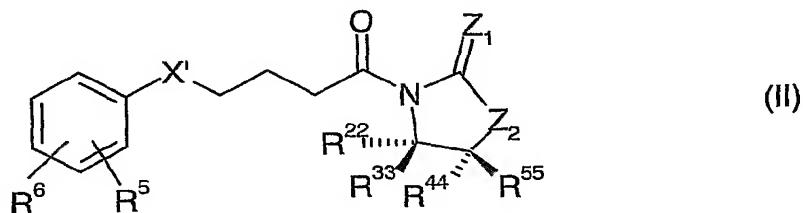
$R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$  unabhängig voneinander Aryl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{15})\text{Alkyl}$ , Benzyl bedeuten,

$\text{R}^{41}$  Aryl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{15})\text{Alkyl}$ , Benzyl bedeutet,

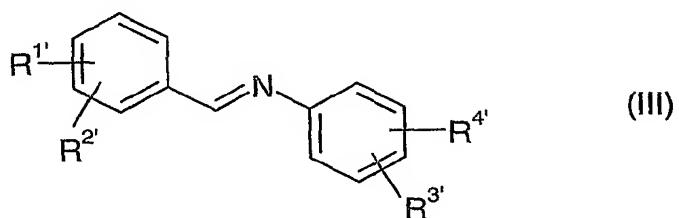
$\text{R}^{42}$   $(\text{C}_1\text{-C}_{15})\text{Alkyl}$ , Benzyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_8)\text{Cycloalkyl}$ , Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{Alkyl}]_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{Alkyl}$ ,

$\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}]_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}]_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12})\text{Alkyl}$  und  $(\text{C}_5\text{-}\text{C}_8)\text{Cycloalkyl}$ , bedeutet.

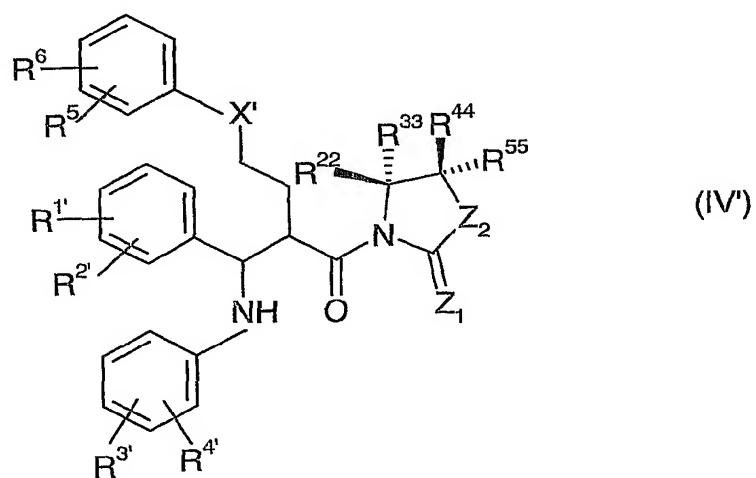
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



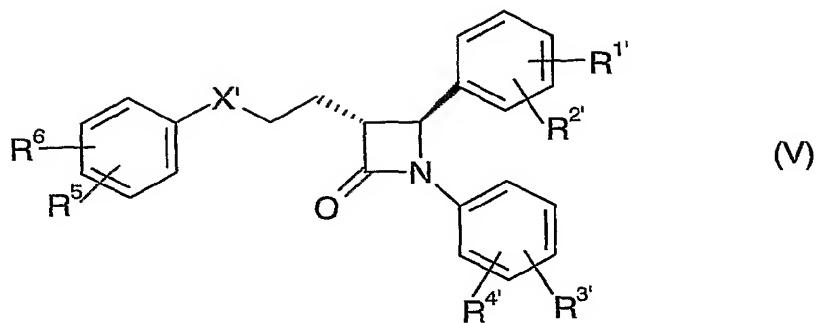
mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



zu Zwischenstufen der allgemeinen Formel (IV'),



umgesetzt werden, die dann zu (Vor)Produkten der allgemeinen Formel (V) zyklisiert werden, die zur Verbindung (I) entschützt werden können,



in der die Symbole, Substituenten und Indices – soweit nicht vorstehend definiert – folgende Bedeutung haben,

$X'$  =  $X$ ,  $\text{CHOSi}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p$  mit  $o$ ,  $p = 1$  bis  $3$  und  $o + p = 3$ ,  
 $\text{C}(\text{OAlkyl})_2$  oder zyklisches Ketal wie  $\text{C}[\text{O}(-\text{CH}_2)_q-\text{O}]$  mit  $q = 2$ ,  $3$

$R^{22}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{55}$  = unabhängig voneinander H, Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{Alkyl}$

$Z_1$ ,  $Z_2$  = unabhängig voneinander O, NH,  $\text{NR}^{15}$ , oder S

$R^{15}$  = Aryl oder  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{Alkyl}$ ,

$R^1$ ,  $R^2$  =  $R^1$ ,  $R^2$  und O-Schutzgruppe

$R^3$ ,  $R^4$  =  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,

$\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Aryl})_p]\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,

$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-tert.Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}[\text{Si}(\text{Alkyl})_o(\text{Phenyl})_p]\text{CO}_2\text{-tert.Bu}$ ,

$\text{CH}_2\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  oder  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^6)]$

wobei im Zyklisierungskatalysator das Kation dem der allgemeinen Formel (XII) entspricht und das Anion  $\text{R}^{42}\text{COO}^-$  ist, wobei

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Aryl,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{Alkyl}$ , Benzyl bedeuten,

$R^{41}$  Aryl,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{Alkyl}$ , Benzyl bedeutet,

$R^{42}$   $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{15})\text{Alkyl}$ , Benzyl,  $(\text{C}_5\text{-}\text{C}_8)\text{Cycloalkyl}$ , Aryl, wobei Aryl substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, -OH,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{N}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}]_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}]_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)\text{Alkyl}]_2$ , -CN,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12})\text{Alkyl}$  und  $(\text{C}_5\text{-}\text{C}_8)\text{Cycloalkyl}$ , bedeutet,

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Kation des Zyklisierungskatalysators ein Phosphoniumkation der allgemeinen Formel (XII) ist, in dem die Reste R<sup>16</sup> bis R<sup>19</sup> beziehungsweise R<sup>16'</sup> bis R<sup>19'</sup> (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>)Alkyl bedeuten und insbesondere gleiche Alkylreste sind.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Kation des Zyklisierungskatalysators der allgemeinen Formel (XII) gleich Tetra-(n)-butylphosphonium ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Anion des Zyklisierungskatalysators das Anion eines zyklisches Imids der allgemeinen Formel (VIII) oder (IX) ist.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Anion des Zyklisierungskatalysators das Anion eines Oxazolidinons der allgemeinen Formel (VIII) ist.
10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass H-B in der allgemeinen Formel (IV) und das protonierte Anion des Katalysators der allgemeinen Formeln (VIII) bis (XI) den gleichen Heterocyclus darstellen.
11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Heterocyclus ein Fünfringheterocyclus ist, der mindestens ein N im Ring und gegebenenfalls noch ein O im Ring enthält.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/005498A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D205/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/01961 A (SCHERING CORPORATION; THIRUVENGADAM, TIRUVETTIPURAM, KANNAPAN; MCALLIS) 19 January 1995 (1995-01-19) example 1 -----	1-11
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application pages 22-23 -----	1-11
A	EP 1 362 855 A (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 19 November 2003 (2003-11-19) page 37 -----	1-11
A	US 5 631 365 A (ROSENBLUM ET AL) 20 May 1997 (1997-05-20) column 4 ----- -/-	1-11

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

5 August 2005

16/08/2005

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International Application No  
PCT/EP2005/005498**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/02048 A (SCHERING CORPORATION) 4 February 1993 (1993-02-04) the whole document -----	1-11
A	WO 95/08532 A (SCHERING CORPORATION; ROSENBLUM, STUART, B; DUGAR, SUNDEEP; BURNETT, D) 30 March 1995 (1995-03-30) the whole document -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP2005/005498

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9501961	A	19-01-1995		AT 205475 T AU 681419 B2 AU 7214694 A CA 2166784 A1 CN 1126989 A ,C CZ 9600076 A3 DE 69428280 D1 DE 69428280 T2 DK 707567 T3 EP 0707567 A1 ES 2160125 T3 FI 960095 A HU 73237 A2 JP 2840452 B2 JP 8507085 T KR 176001 B1 MX 9405152 A1 NO 960083 A NZ 268798 A PL 312502 A1 PT 707567 T SK 3796 A3 WO 9501961 A1 US 5728827 A		15-09-2001 28-08-1997 06-02-1995 19-01-1995 17-07-1996 17-04-1996 18-10-2001 13-06-2002 26-11-2001 24-04-1996 01-11-2001 09-01-1996 29-07-1996 24-12-1998 30-07-1996 20-03-1999 31-01-1995 04-03-1996 29-01-1997 29-04-1996 30-01-2002 05-02-1997 19-01-1995 17-03-1998
WO 0250027	A	27-06-2002		DE 10064398 A1 DE 10152981 A1 AU 1609702 A BR 0116325 A CA 2431983 A1 CN 1483021 A CZ 20031732 A3 EE 200300236 A WO 0250027 A1 EP 1345895 A1 HU 0401081 A2 JP 2004516280 T MX PA03005155 A NO 20032734 A NZ 526593 A PL 362379 A1 SK 7822003 A3 US 2002137689 A1 ZA 200304093 A		27-06-2002 08-05-2003 01-07-2002 14-10-2003 27-06-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-08-2003 27-06-2002 24-09-2003 28-09-2004 03-06-2004 10-09-2003 18-08-2003 25-02-2005 18-10-2004 02-12-2003 26-09-2002 23-04-2004
EP 1362855	A	19-11-2003		BR 0206193 A CA 2438961 A1 EP 1362855 A1 MX PA03005073 A US 2004063929 A1 CN 1492865 A WO 02066464 A1		03-02-2004 29-08-2002 19-11-2003 05-09-2003 01-04-2004 28-04-2004 29-08-2002
US 5631365	A	20-05-1997		AT 180249 T AU 681445 B2 AU 7795294 A CA 2172149 C CN 1131416 A ,C		15-06-1999 28-08-1997 10-04-1995 28-11-2000 18-09-1996

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP2005/005498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date	
US 5631365	A	CZ	9600839	A3	14-08-1996	
		CZ	288891	B6	12-09-2001	
		DE	10399001	I1	12-06-2003	
		DE	69418613	D1	24-06-1999	
		DE	69418613	T2	30-09-1999	
		DK	720599	T3	08-11-1999	
		EP	0720599	A1	10-07-1996	
		ES	2132432	T3	16-08-1999	
		FI	961300	A	21-03-1996	
		GR	3030312	T3	30-09-1999	
		HU	73852	A2	30-09-1996	
		IL	110956	A	11-01-2001	
		JP	2803908	B2	24-09-1998	
		JP	8509989	T	22-10-1996	
		KR	186853	B1	01-05-1999	
		LU	91050	A9	12-10-2004	
		MA	23332	A1	01-04-1995	
		NL	300132	I1	01-10-2003	
		NL	300172	I1	01-04-2005	
		NO	961133	A	20-03-1996	
		NZ	274041	A	19-12-1997	
		PL	313589	A1	08-07-1996	
		RU	2138480	C1	27-09-1999	
		SG	46208	A1	20-02-1998	
		SK	35596	A3	05-02-1997	
		TW	427974	B	01-04-2001	
		WO	9508532	A1	30-03-1995	
		US	RE37721	E1	28-05-2002	
		US	5767115	A	16-06-1998	
		US	5846966	A	08-12-1998	
		ZA	9407086	A	14-03-1995	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	
WO 9302048	A	04-02-1993	AT	158789	T	15-10-1997
			AU	658441	B2	13-04-1995
			AU	2398092	A	23-02-1993
			BG	61118	B2	29-11-1996
			CA	2114007	A1	04-02-1993
			CN	1069024	A	17-02-1993
			CZ	9400142	A3	13-07-1994
			DE	69222532	D1	06-11-1997
			DE	69222532	T2	26-02-1998
			EE	9400342	A	15-04-1996
			EP	0524595	A1	27-01-1993
			EP	0596015	A1	11-05-1994
			ES	2107548	T3	01-12-1997
			FI	940296	A	21-01-1994
			HU	67341	A2	28-03-1995
			IE	922374	A1	27-01-1993
			JP	2525125	B2	14-08-1996
			JP	6508637	T	29-09-1994
			MX	9204327	A1	29-07-1994
			NO	940221	A	21-01-1994
			NZ	243669	A	22-12-1994
			OA	9878	A	15-09-1994
			SK	7994	A3	06-07-1994
			WO	9302048	A1	04-02-1993
			US	6093812	A	25-07-2000
			US	5561227	A	01-10-1996

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/005498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9302048	A	US 5688785 A	18-11-1997
		US 5688787 A	18-11-1997
		US 5306817 A	26-04-1994
		ZA 9205487 A	31-03-1993
WO 9508532	A 30-03-1995	US 5631365 A	20-05-1997
		AT 180249 T	15-06-1999
		AU 681445 B2	28-08-1997
		AU 7795294 A	10-04-1995
		CA 2172149 C	28-11-2000
		CN 1131416 A ,C	18-09-1996
		CZ 9600839 A3	14-08-1996
		DE 10399001 I1	12-06-2003
		DE 69418613 D1	24-06-1999
		DE 69418613 T2	30-09-1999
		DK 720599 T3	08-11-1999
		EP 0720599 A1	10-07-1996
		ES 2132432 T3	16-08-1999
		FI 961300 A	21-03-1996
		GR 3030312 T3	30-09-1999
		HU 73852 A2	30-09-1996
		IL 110956 A	11-01-2001
		JP 2803908 B2	24-09-1998
		JP 8509989 T	22-10-1996
		KR 186853 B1	01-05-1999
		LU 91050 A9	12-10-2004
		MA 23332 A1	01-04-1995
		NL 300132 I1	01-10-2003
		NL 300172 I1	01-04-2005
		NO 961133 A	20-03-1996
		NZ 274041 A	19-12-1997
		PL 313589 A1	08-07-1996
		RU 2138480 C1	27-09-1999
		SG 46208 A1	20-02-1998
		SK 35596 A3	05-02-1997
		TW 427974 B	01-04-2001
		WO 9508532 A1	30-03-1995
		US RE37721 E1	28-05-2002
		US 5767115 A	16-06-1998
		US 5846966 A	08-12-1998
		ZA 9407086 A	14-03-1995
		CZ 288891 B6	12-09-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/005498

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D205/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95/01961 A (SCHERING CORPORATION; THIRUVENGADAM, TIRUVETTIPURAM, KANNAPAN; MCALLIS) 19. Januar 1995 (1995-01-19) Beispiel 1	1-11
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) in der Anmeldung erwähnt Seiten 22-23	1-11
A	EP 1 362 855 A (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 19. November 2003 (2003-11-19) Seite 37	1-11
A	US 5 631 365 A (ROSENBLUM ET AL) 20. Mai 1997 (1997-05-20) Spalte 4	1-11
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

5. August 2005

16/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zellner, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/005498

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93/02048 A (SCHERING CORPORATION) 4. Februar 1993 (1993-02-04) das ganze Dokument -----	1-11
A	WO 95/08532 A (SCHERING CORPORATION; ROSENBLUM, STUART, B; DUGAR, SUNDEEP; BURNETT, D) 30. März 1995 (1995-03-30) das ganze Dokument -----	1-11

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
 PCT/EP2005/005498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9501961	A	19-01-1995		AT 205475 T AU 681419 B2 AU 7214694 A CA 2166784 A1 CN 1126989 A , C CZ 9600076 A3 DE 69428280 D1 DE 69428280 T2 DK 707567 T3 EP 0707567 A1 ES 2160125 T3 FI 960095 A HU 73237 A2 JP 2840452 B2 JP 8507085 T KR 176001 B1 MX 9405152 A1 NO 960083 A NZ 268798 A PL 312502 A1 PT 707567 T SK 3796 A3 WO 9501961 A1 US 5728827 A		15-09-2001 28-08-1997 06-02-1995 19-01-1995 17-07-1996 17-04-1996 18-10-2001 13-06-2002 26-11-2001 24-04-1996 01-11-2001 09-01-1996 29-07-1996 24-12-1998 30-07-1996 20-03-1999 31-01-1995 04-03-1996 29-01-1997 29-04-1996 30-01-2002 05-02-1997 19-01-1995 17-03-1998
WO 0250027	A	27-06-2002		DE 10064398 A1 DE 10152981 A1 AU 1609702 A BR 0116325 A CA 2431983 A1 CN 1483021 A CZ 20031732 A3 EE 200300236 A WO 0250027 A1 EP 1345895 A1 HU 0401081 A2 JP 2004516280 T MX PA03005155 A NO 20032734 A NZ 526593 A PL 362379 A1 SK 7822003 A3 US 2002137689 A1 ZA 200304093 A		27-06-2002 08-05-2003 01-07-2002 14-10-2003 27-06-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-08-2003 27-06-2002 24-09-2003 28-09-2004 03-06-2004 10-09-2003 18-08-2003 25-02-2005 18-10-2004 02-12-2003 26-09-2002 23-04-2004
EP 1362855	A	19-11-2003		BR 0206193 A CA 2438961 A1 EP 1362855 A1 MX PA03005073 A US 2004063929 A1 CN 1492865 A WO 02066464 A1		03-02-2004 29-08-2002 19-11-2003 05-09-2003 01-04-2004 28-04-2004 29-08-2002
US 5631365	A	20-05-1997		AT 180249 T AU 681445 B2 AU 7795294 A CA 2172149 C CN 1131416 A , C		15-06-1999 28-08-1997 10-04-1995 28-11-2000 18-09-1996

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
 PCT/EP2005/005498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
US 5631365	A	CZ	9600839 A3	14-08-1996	
		CZ	288891 B6	12-09-2001	
		DE	10399001 I1	12-06-2003	
		DE	69418613 D1	24-06-1999	
		DE	69418613 T2	30-09-1999	
		DK	720599 T3	08-11-1999	
		EP	0720599 A1	10-07-1996	
		ES	2132432 T3	16-08-1999	
		FI	961300 A	21-03-1996	
		GR	3030312 T3	30-09-1999	
		HU	73852 A2	30-09-1996	
		IL	110956 A	11-01-2001	
		JP	2803908 B2	24-09-1998	
		JP	8509989 T	22-10-1996	
		KR	186853 B1	01-05-1999	
		LU	91050 A9	12-10-2004	
		MA	23332 A1	01-04-1995	
		NL	300132 I1	01-10-2003	
		NL	300172 I1	01-04-2005	
		NO	961133 A	20-03-1996	
		NZ	274041 A	19-12-1997	
		PL	313589 A1	08-07-1996	
		RU	2138480 C1	27-09-1999	
		SG	46208 A1	20-02-1998	
		SK	35596 A3	05-02-1997	
		TW	427974 B	01-04-2001	
		WO	9508532 A1	30-03-1995	
		US	RE37721 E1	28-05-2002	
		US	5767115 A	16-06-1998	
		US	5846966 A	08-12-1998	
		ZA	9407086 A	14-03-1995	
WO 9302048	A	04-02-1993	AT	158789 T	15-10-1997
			AU	658441 B2	13-04-1995
			AU	2398092 A	23-02-1993
			BG	61118 B2	29-11-1996
			CA	2114007 A1	04-02-1993
			CN	1069024 A	17-02-1993
			CZ	9400142 A3	13-07-1994
			DE	69222532 D1	06-11-1997
			DE	69222532 T2	26-02-1998
			EE	9400342 A	15-04-1996
			EP	0524595 A1	27-01-1993
			EP	0596015 A1	11-05-1994
			ES	2107548 T3	01-12-1997
			FI	940296 A	21-01-1994
			HU	67341 A2	28-03-1995
			IE	922374 A1	27-01-1993
			JP	2525125 B2	14-08-1996
			JP	6508637 T	29-09-1994
			MX	9204327 A1	29-07-1994
			NO	940221 A	21-01-1994
			NZ	243669 A	22-12-1994
			OA	9878 A	15-09-1994
			SK	7994 A3	06-07-1994
			WO	9302048 A1	04-02-1993
			US	6093812 A	25-07-2000
			US	5561227 A	01-10-1996

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
**PCT/EP2005/005498**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9302048	A	US	5688785 A	18-11-1997
		US	5688787 A	18-11-1997
		US	5306817 A	26-04-1994
		ZA	9205487 A	31-03-1993
WO 9508532	A 30-03-1995	US	5631365 A	20-05-1997
		AT	180249 T	15-06-1999
		AU	681445 B2	28-08-1997
		AU	7795294 A	10-04-1995
		CA	2172149 C	28-11-2000
		CN	1131416 A , C	18-09-1996
		CZ	9600839 A3	14-08-1996
		DE	10399001 I1	12-06-2003
		DE	69418613 D1	24-06-1999
		DE	69418613 T2	30-09-1999
		DK	720599 T3	08-11-1999
		EP	0720599 A1	10-07-1996
		ES	2132432 T3	16-08-1999
		FI	961300 A	21-03-1996
		GR	3030312 T3	30-09-1999
		HU	73852 A2	30-09-1996
		IL	110956 A	11-01-2001
		JP	2803908 B2	24-09-1998
		JP	8509989 T	22-10-1996
		KR	186853 B1	01-05-1999
		LU	91050 A9	12-10-2004
		MA	23332 A1	01-04-1995
		NL	300132 I1	01-10-2003
		NL	300172 I1	01-04-2005
		NO	961133 A	20-03-1996
		NZ	274041 A	19-12-1997
		PL	313589 A1	08-07-1996
		RU	2138480 C1	27-09-1999
		SG	46208 A1	20-02-1998
		SK	35596 A3	05-02-1997
		TW	427974 B	01-04-2001
		WO	9508532 A1	30-03-1995
		US	RE37721 E1	28-05-2002
		US	5767115 A	16-06-1998
		US	5846966 A	08-12-1998
		ZA	9407086 A	14-03-1995
		CZ	288891 B6	12-09-2001